José Maurício Sforcin
e outros

Própolis e geoprópolis

Uma herança das abelhas

Própolis e geoprópolis

Direitos de publicação reservados à:
Fundação Editora da UNESP (FEU)
Praça da Sé, 108
01001-900 – São Paulo – SP
Tel.: (0xx11) 3242-7171
Fax: (0xx11) 3242-7172
www.editoraunesp.com.br
www.livrariaunesp.com.br
feu@editora.unesp.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Odilio Hilario Moreira Junior CRB-8/9949

S523b

Sforcin, José Maurício
Própolis e geoprópolis: uma herança das abelhas / José Maurício Sforcin et al. São Paulo: Editora Unesp Digital, 2017.

Inclui bibliografia.
ISBN: 978-85-9546-181-9 (eBook)

1. Propólis. 2. Geoprópolis. 3. Apicultura. I. Conti, Bruno José. II. Santiago, Karina Basso. III. Cardoso, Eliza de Oliveira. IV. Conte, Fernanda Lopes. V. Oliveira, Lucas Pires Garcia. VI. Araújo, Maria José Abigail Mendes. VII. Título.

2017-744 CDD 615.36
CDU 638.124.4

Índice para catálogo sistemático:

1. Farmacologia: Origem animal 615.36
2. Criação de abelhas: Própole 638.124.4

Este livro é publicado pelo projeto *Edição de Textos de Docentes e Pós-Graduados da Unesp* – Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Unesp (PROPG) / Fundação Editora da Unesp (FEU)

Editora afiliada:

Sumário

Considerações iniciais

O presente livro tem a finalidade de apresentar a própolis e a geoprópolis à população leiga. Própolis é um material resinoso produzido por abelhas africanizadas e por abelhas sem ferrão (conhecidas como meliponíneos) e apresenta inúmeras propriedades biológicas. A geoprópolis, elaborada por abelhas indígenas ou sem ferrão, é um produto pouco conhecido pela comunidade em geral.

Muitos trabalhos já foram desenvolvidos com a própolis produzida por abelhas africanizadas, mas nos últimos anos há grande interesse pela própolis e pela geoprópolis produzida por meliponíneos, o que possibilita novas investigações e maior conhecimento sobre o potencial biológico desses produtos.

Reunimos aqui informações sobre essas abelhas, as atividades biológicas da própolis e da geoprópolis evidenciadas cientificamente, possíveis efeitos colaterais, recomendações de uso de produtos disponíveis comercialmente e novas estratégias terapêuticas.

Esta obra abre perspectivas de trabalho sobre o tema, pois o conhecimento da ação da própolis e da geoprópolis pode levar à descoberta de novos fármacos importantes

para a população, evidenciando a importância da pesquisa básica. Também tivemos o cuidado de apresentar as informações de modo a atingir não apenas a comunidade acadêmica, mas também o consumidor que carece e anseia por informações sobre a eficiência de produto apícola ou meliponícola.

1
As abelhas: quem são e como vivem?

As abelhas são domesticadas pelo ser humano desde a Antiguidade. Nos dias atuais, é um dos grupos de animais domesticados mais economicamente importantes. Além da importância econômica associada à produção de mel, geleia real e própolis, as abelhas possuem papel determinante na polinização de muitas espécies vegetais, preservando a diversidade de plantas floríferas e assegurando a produção mundial de alimentos (Tautz, 2010).

As abelhas despertam curiosidade, admiração e respeito na humanidade há muito tempo e exerceram papel importante nas civilizações antigas. No Egito, havia a dança chamada "passo da abelha". Na Grécia, eram valorizadas no comércio (uma das faces da moeda grega estampava uma abelha como símbolo de riqueza) e na literatura. Os romanos veneravam-nas como representação de defesa do território (Martinho, 1989).

Esses animais pertencem ao filo Arthropoda e estão inseridos na classe Hexapoda (Insecta). Dentro dessa classe, as abelhas estão agrupadas na ordem Hymenoptera. O termo *hymenoptera* é formado pela composição de duas palavras gregas: *hymeno*, deus do casamento, e

ptera, asa. A ordem Hymenoptera agrupa animais que possuem, entre outras características comuns, a presença de pequenos ganchos (chamados de hâmulos) que unem ("casam") as asas anteriores às posteriores. Entre os animais que compõem essa ordem, estão as vespas e formigas, caracterizadas também pela organização social. Atualmente, a classificação biológica das abelhas segue a seguinte sequência: subordem Apocrita, superfamília Apoidea, família Apidae, subfamília Apinae, com as espécies sociais distribuídas nas tribos Apini, Meliponini e Bombini (Noll, 2002; Triplehorn; Johnson, 2011). Dentre essas tribos, daremos destaque, neste capítulo, às tribos Apini e Meliponini, que produzem respectivamente própolis e geoprópolis.

Tribo Apini

A tribo Apini compreende as conhecidas abelhas melíferas, cujas espécies do gênero *Apis* são as principais representantes. Cada colônia é constituída por uma única rainha, responsável pela produção e deposição de ovos; alguns zangões, responsáveis pela procriação; e milhares de operárias, responsáveis pelo forrageamento (procura e coleta de néctar, pólen, resinas e água), manutenção e proteção da colmeia, e cuidados da prole. As espécies dessa tribo são muito conhecidas e temidas pelas ferroadas, responsáveis por muitos registros de acidentes e mortes. Esse comportamento está associado à defesa da colmeia com o uso do ferrão, que é o ovopositor modificado anatomicamente. Somente fêmeas, portanto, possuem a habilidade de ferroar (Tautz, 2010; Triplehorn; Johnson, 2011).

Na natureza, as colmeias são construídas por operárias que acompanham a rainha que deixou a colmeia antiga. A nova colônia pode ser construída em cavidades de árvores

ou rochas que apresentem uma abertura estreita. Nos apiários construídos pelos homens, os ninhos são acomodados em cestos ou em caixas de madeiras. A colmeia é dividida em zonas de armazenamento, formadas por células específicas para a deposição dos ovos e desenvolvimento das larvas ou para o armazenamento de mel e pólen (Triplehorn; Johnson, 2011).

Após o voo nupcial, a rainha acasala com dez ou mais zangões. Durante a cópula, ela arranca as genitálias dos machos, levando-os à morte. Essa ação garante-lhe suprimento de esperma para a produção de ovos por toda a vida. Em situações emergenciais, como a morte da rainha residente, as operárias podem produzir ovos diploides, que serão cuidados para a criação de novas rainhas (ibidem).

Os ovos são depositados dentro de células previamente higienizadas pelas abelhas operárias e especialmente destinadas à criação das larvas. O desenvolvimento das abelhas é caracterizado por metamorfose completa e determinado pela fertilização dos ovos (diferenciação entre machos e fêmeas) e pela alimentação durante a fase larval (diferenciação entre rainha e operária). Ovos fertilizados por zangões dão origem às fêmeas; ovos não fertilizados dão origem a machos. Larvas destinadas a tornarem-se abelhas operárias são alimentadas com geleia real durante os três primeiros dias e, posteriormente, até o fim do desenvolvimento larval, com pólen e mel. Futuras rainhas são alimentadas exclusivamente com geleia real durante todo o desenvolvimento larval. Além da diferença alimentar, as larvas destinadas a serem rainhas são criadas em células especiais chamadas de realeiras (Tautz, 2010; Triplehorn; Johnson, 2011).

A abelha-rainha é capaz de controlar o desenvolvimento das larvas por meio da liberação de feromônio e, com isso, impedir a criação de novas rainhas. Porém, se os mecanismos de controle de criação falharem, uma

nova rainha pode ter dois destinos: ser morta pela rainha mais velha ou ascender ao trono, com a saída da rainha mais velha acompanhada de outras operárias, para a construção de outra colônia (Triplehorn; Johnson, 2011).

As operárias são fêmeas estéreis e desempenham funções diferenciadas na colmeia de acordo com idade, desenvolvimento glandular e necessidades da colmeia. As mais jovens (1 a 3 dias de vida) dedicam-se à limpeza dos alvéolos. Com o desenvolvimento das glândulas hipofaringeanas e mandibulares (4 a 14 dias de vida), destinam-se à produção de geleia real para alimentar as larvas jovens e a rainha. Com a atrofia das glândulas hipofaringeanas e o desenvolvimento das glândulas cerígenas na parte ventral do abdome (14 a 20 dias), as operárias secretam cera para construção de realeiras e reparação de células, dentro das quais armazenam geleia real, pólen e mel. Em seguida, devido ao reservatório de veneno cheio (19 a 21 dias), concentram-se como guardiãs na entrada da colmeia, defendendo-a de possíveis ataques de inimigos naturais. Por fim, depois de 21 dias de vida, tornam-se coletoras e saem em busca de água, néctar, pólen e resinas (forrageamento) (Vieira, 2000).

Nessa fase, essas abelhas são chamadas de campeiras. Quando encontram a planta de preferência, visitam suas flores para coletar néctar, pólen e outras partes (gemas, frutos e folhas) que serão utilizadas para a obtenção de resinas empregadas na elaboração da própolis. Quando a operária encontra uma flor com bom aporte de néctar, retorna para a colmeia e comunica a descoberta.

A comunicação entre abelhas pode se dar por meio de estímulo químico (odor da flor que fica nos pelos corporais da abelha ou do néctar) ou mecânico (a famosa "dança das abelhas", na qual uma série de movimentos indicam o local onde a flor foi encontrada). Elas também podem se comunicar por meio da liberação de dois tipos

principais de feromônios: feromônio de alarme, liberado no momento em que a abelha ferroa um intruso e que serve para atrair mais operárias e favorecer o ataque em massa; e feromônio de reunião, liberado pelas campeiras no retorno à colmeia para reunir outras coletoras e comunicá-las sobre o local onde se encontra o alimento (Manrique; Soares, 2002; Triplehorn; Johnson, 2011).

O transporte do néctar é realizado no estômago (papo) do inseto. Durante a exploração dos nectários, a abelha entra em contato com anteras carregadas de grãos de pólen. Esses grãos aderem aos pelos corporais da abelha e, durante o processo de limpeza, são "varridos" e armazenados em cestos de pólen localizados na corbícula, presente nas pernas traseiras. Nessa estrutura, as abelhas também armazenam as resinas (Tautz, 2010).

Quando retornam à colmeia, o néctar é regurgitado e misturado com enzimas produzidas pelas abelhas. O produto é acondicionado em células especiais, onde ocorre o processo de evaporação da água e formação da substância popularmente conhecida como mel. As resinas e o pólen são armazenados em outras células e ficam à disposição da colmeia. O pólen serve como importante fonte alimentar de proteína, e as resinas são misturadas a enzimas, pólen e cera, formando a própolis, utilizada para complementar a construção de favos e higienizar a colônia. A coleta de recursos para produção de própolis é pouco representativa se comparada ao forrageamento para coleta de pólen. Esse comportamento pode ser determinado por fatores ambientais, tais como variação da temperatura e insolação (Teixeira et al., 2003; Tautz, 2010).

A própolis é adicionada na construção das células para evitar a perda da resistência mecânica causada pelo aumento de temperatura. A temperatura no interior da colmeia também é controlada pela utilização da própolis na vedação de locais em que passam correntes de ar. O

material resinoso também pode ser usado nas células para garantir a proteção das larvas contra infecções fúngicas e bacterianas. Com função antisséptica, a própolis é armazenada em grande quantidade no interior dos ninhos e é utilizada em situações emergenciais. Um exemplo disso é a entrada de um invasor, que não pode ser retirado da colmeia. Depois de matá-lo por ferroadas, as abelhas utilizam a própolis para revestir o corpo do invasor. Esse processo de "mumificação" evita que micro-organismos derivados da decomposição possam contaminar a colmeia (Teixeira et al., 2003; Tautz, 2010).

As tribos Apini e Meliponini apresentam comportamento semelhante de coleta de resina: por meio de mandíbulas, colocam o material no primeiro par de pernas, que transfere a resina para as corbículas presentes no último par de pernas. A coleta de resina e pólen acontece em momentos separados, pois a mistura dos dois produtos pode prejudicar a digestão das larvas, que apresentam dificuldade de absorver componentes presentes na resina. Por isso, esse produto não tem propriedades nutricionais para o inseto e é utilizado apenas para manutenção estrutural e antisséptica da colmeia (Teixeira et al., 2003).

Tribo Meliponini

Esta tribo é constituída por centenas de espécies, com as representantes dos gêneros *Trigona* e *Melipona*, as mais utilizadas economicamente no Brasil. As abelhas da tribo Meliponini são caracterizadas pelo comportamento generalista na seleção das espécies florais visitadas. Esse ecletismo pode ser decorrente da necessidade de prover grande quantidade de alimento para a colônia, que costuma ter população grande e perene. Além da importância econômica, essas abelhas possuem grande influência ecológica

na regeneração de espécies florestais, por estarem ligadas à exploração dos recursos florais de florestas tropicais úmidas (Nogueira-Ferreira; Augusto, 2007; Kleinert et al., 2009).

Os Meliponini estão distribuídos geograficamente pelas regiões tropicais e subtropicais do planeta: América do Sul, América Central, África, Sudoeste da Ásia e Austrália. No Brasil, são consideradas abelhas nativas, presentes em todo território (Freitas, 1999), sobretudo na Amazônia, com grande diversidade atribuída às condições favoráveis, como clima quente e flora rica em espécies fornecedoras de néctar, pólen e resinas (Venturieri, 2008). Foram realizadas algumas tentativas de introduzir essas abelhas em outros países e regiões, porém essas experiências não foram bem-sucedidas, pois são bastante sensíveis a baixas temperaturas. Essa característica permitiu observar que as espécies dessa tribo apresentam baixa capacidade de regular a temperatura dentro de seus ninhos, se comparadas às da tribo Apini (Kleinert et al., 2009).

Os Meliponini podem ser descritos como "abelhas nativas", "abelhas indígenas sem ferrão" ou "meliponíneos" (Cunha et al., 2009). São chamados também de abelhas "indígenas" por serem tradicionalmente manejadas pela população indígena (Santos, 2010). Popularmente, recebem diferentes denominações, como mandaçaia, uruçu, jandaíra, jataí, tiúba, mirim, mosquito, entre outras. É importante ressaltar que as espécies de abelhas a que esses nomes se referem são diferentes nas regiões do Brasil, sendo mais adequado utilizar nomenclatura científica para saber de qual abelha estamos tratando (Freitas, 1999).

Abelhas sem ferrão são assim conhecidas por apresentarem ferrão atrofiado. A impossibilidade de usá-lo confere-lhes comportamento mais "dócil" e favoreceu sua domesticação por indígenas. Elas não são, entretanto, abelhas indefesas, pois desenvolveram outras estratégias

para se protegerem de ação inimiga. O fato de a abelha enrolar-se nos cabelos e pelos do agressor é um dos mecanismos de defesa mais conhecidos. Outras estratégias são empreendidas na construção dos ninhos, como entrada estreita, para permitir acesso a poucas abelhas, ou camuflada, como disfarce protetivo. A presença de abelhas guardiãs na passagem e a oclusão da entrada com cera e resina em caso de ameaça detectada são outros recursos de defesa. Algumas abelhas produzem odores desagradáveis ou liberam ácido fórmico produzido pelas glândulas mandibulares, capaz de provocar queimaduras no corpo do inimigo (Freitas, 1999).

Nas colônias, a diferenciação entre operárias e rainhas nos gêneros pertencentes a essa tribo dá-se de maneiras distintas. No gênero *Melipona*, a determinação é genética: as larvas de rainha são duplo heterozigotas, e de operárias, homozigotas. A alimentação larval também é importante: em alguns gêneros de Meliponini, a determinação das castas se dá pela qualidade da alimentação, como ocorre nas abelhas Apini. A diferença comportamental é que as Meliponini, ao contrário das Apini, acrescentam o alimento líquido nas células de cria, antes da postura dos ovos pela rainha (Kleinert et al., 2009).

O forrageamento das Meliponini é caracterizado por voos de deslocamento mais curtos, o que faz com que elaborem a própolis a partir das primeiras plantas que encontram (Velikova et al., 2000). Novas colônias são formadas próximas da colônia antiga. A comunicação sobre as fontes de recursos também não é tão desenvolvida como a comunicação das Apini. No entanto, devido a grande diversidade floral encontrada na região tropical, a eficiência de forrageamento das abelhas sem ferrão (e também das abelhas melíferas que vivem nos trópicos) é maior, sendo caracterizado por visitações de menor tempo e maior número de viagens de coleta ao longo do dia (Kleinert et al., 2009).

Após as visitas e a determinação das fontes botânicas que mais apresentam disponibilidade de néctar e pólen, o forrageio torna-se intensivo nessas plantas. A maioria das abelhas dessa tribo apresenta comportamentos alimentares semelhantes aos da tribo Apini: o pólen serve como fonte de proteína, e o néctar, como fonte de carboidratos. Todavia, algumas espécies são necrófagas, ou seja, alimentam-se de matéria orgânica em decomposição; outras podem roubar alimento dos ninhos de outras abelhas, e por isso são conhecidas como abelhas cleptobióticas. Outras espécies são capazes de utilizar os produtos secretados pelos insetos da família Membracidae, popularmente conhecidos como "soldadinhos" ou "viuvinhas". Esses pequenos insetos se alimentam do floema de plantas, e o excesso de seiva utilizada como alimento é secretado, formando uma solução açucarada chamada "melada" ou "melato", utilizada pelas abelhas como fonte de carboidratos (ibidem).

Em estudo baseado na análise de pólen presente nas corbículas das operárias de *Melipona fasciculata* Smith, Martins (2008) identificou que as principais espécies vegetais utilizadas pelas abelhas na microrregião da baixada ocidental maranhense são *Senna alata* L. (14%), *Orbignya phalerata* Mart. (13%), *Astronium sp.* (6%), *Gustavia augusta* L. (6%), *Pontederia parviflora* Alexander (5%) e *Solanum juripeba* Rich. (5%). Já a análise polínica de amostras de mel produzidas por *M. fasciculata* revelou *P. parviflora* Alexander (Pontederiaceae) e *Mimosa caesalpiniifolia* Benth (Mimosaceae) como as espécies mais frequentes, correspondendo a 38,6% e 22,8% de frequência, respectivamente (Martins et al., 2011).

Avaliando compostos do ninho de *Trigona spinipes* no estado do Ceará e no exsudato de *Eucalyptus citriodora*, foi sugerido que essa planta pode ser a principal fonte vegetal visitada por esta abelha no Nordeste brasileiro (Freitas et al., 2008). Sawaya et al. (2007) analisaram amostras

de própolis de diferentes espécies de abelhas sem ferrão e observaram que *Schinus terebenthifolius* é uma importante fonte vegetal para os meliponíneos.

A construção dos ninhos é feita em locais preexistentes, como abrigos abandonados de cupins e formigas e especialmente troncos ocos das árvores (Silveira et al., 2002). As abelhas sem ferrão também podem construir seus ninhos em buracos ou frestas presentes em estruturas criadas pelo homem (assoalhos e paredes de madeira, calçadas e muros de tijolos e também lajes e pilastras de cimento) (Freitas, 1999), mas outras espécies constroem ninhos expostos (Silveira et al., 2002).

Sobre a utilização da própolis, as abelhas sem ferrão a utilizam de maneira mais ampla do que as melíferas, com uso do produto resinoso como base para a construção de estruturas externas e internas das colônias (tubos de entrada, células de cria e de armazenamento de alimentos) (Santos et al., 2009). Para uso na estrutura da colmeia, as Meliponini acrescentam fibras vegetais, sementes e terra à própolis, formando o produto conhecido como geoprópolis (Cunha et al., 2009).

2
Criação de abelhas

O que é apicultura?

Apicultura é a criação de abelhas da tribo Apini em caixas de madeira, com uso de equipamentos e trajes adequados aos apicultores para evitar ferroadas.

A caixa de madeira, idealizada pelo norte-americano Lorenzo Lorraine Langstroth no século XIX, é produzida com dimensões pré-estabelecidas para promover o desenvolvimento da colônia de abelhas, facilitar o manejo pelo apicultor e obter produtos apícolas em maior escala. Ela é construída com madeira leve, que facilita o transporte e o manejo, e pintada externamente com tinta à base de óleo, com cores claras (azul claro, amarelo ou branco), para refletir melhor a radiação solar e manter a temperatura amena em dias quentes (Figura 1).

As caixas contêm partes definidas: o assoalho protege o fundo da caixa e abriga o alvado (para entrada das abelhas); os ninhos para postura dos ovos e desenvolvimento das crias; a melgueira para depósito do mel; quadros ou caixilhos, estruturas de madeira abertas que servem de suporte para desenvolvimento dos favos; e uma tampa.

Figura 1 – Caixas de colônias de abelhas africanizadas (*Apis mellifera* L.) na Fazenda Experimental Lageado, Unesp, *campus* de Botucatu

Foto: José Maurício Sforcin

Entre o ninho e as melgueiras, pode haver a tela excluidora: ela permite o trânsito das operárias, mas impede a passagem da rainha e dos zangões, assegurando que não haverá quadros de cria nas melgueiras.

As caixas povoadas são colocadas geralmente sobre cavaletes de madeira, em área que propicie segurança para o homem e para os animais, em local próximo a plantas que ofereçam néctar, pólen e resinas para a elaboração de produtos apícolas. A presença de fonte de água próxima ao apiário também é imprescindível para a vida das abelhas, assim como o sol e abrigo do vento. O apiário, portanto, deve estar localizado em área favorável às abelhas e de fácil acesso aos apicultores (Martinho, 1989).

Outro tipo de criação de Apini é chamada de apicultura migratória: o apiário é deslocado periodicamente de região para procura de novas floradas. Essa maneira de domesticar os insetos, por meio de apicultura racional, tem como objetivos a obtenção de produtos apícolas e a produção de rainhas para novas colmeias. Além de seu importante papel

na polinização, as abelhas elaboram importantes produtos para a saúde e a alimentação, como o mel, geleia real, pólen, veneno, cera e própolis (Martinho, 1989).

O que é meliponicultura?

A técnica de criação das abelhas da tribo Meliponini é chamada meliponicultura (Santos, 2010), e o local de criação é denominado meliponário. Assim como na apicultura, é importante que esse ambiente apresente algumas características: ausência de ventos fortes, que dificultam o voo das abelhas; proximidade de vegetação que forneça alimento às colônias e de água corrente. As colmeias devem ser colocadas à distância mínima de sessenta centímetros do solo e abrigadas do sol e das chuvas. Muitos meliponicultores utilizam galpões ou suportes individuais com telhado para instalação das colmeias (Freitas, 1999) (Figura 2).

Figura 2 – Meliponários de abelhas *Scaptotrigona* aff. *postica* em Barra do Corda (A) e de *Melipona fasciculata* em Palmeirândia (B), ambas no Maranhão.

Foto: Abigail Araújo

Uma vantagem da criação das abelhas sem ferrão é que seu manejo não oferece risco de acidentes com enxames, pois a ausência de ferrão funcional de defesa facilita a manipulação e a extração de mel e própolis.

No Brasil, a prática da meliponicultura é bastante comum e realizada há séculos pelas populações rurais, especialmente do Norte e Nordeste do país, e comunidades indígenas e quilombolas. Essa atividade incentiva a conservação das abelhas sem ferrão e contribui para a polinização de plantações e espécies nativas e para a redução do desmatamento e de danos ambientais (Carvalho et al., 2014). Além disso, a meliponicultura ocupa mão de obra familiar no campo e gera renda para pequenos produtores rurais (Holanda et al., 2012).

O uso de produtos elaborados por abelhas sem ferrão foi herdado de povos indígenas, que os utilizavam para muitas finalidades. Esse uso foi propagado ao longo de gerações e hoje faz parte da cultura popular do país (dos Santos; Antonini, 2008).

3
Própolis e geoprópolis

O que é a própolis?

A própolis é um material resinoso, encontrado em tons que variam do amarelo-esverdeado ao marrom-avermelhado e ao negro (Figura 3). Ela apresenta aroma intenso e característico e possui forte propriedade adesiva.

As abelhas elaboram a própolis a partir de secreções de árvores e de flores, folhas e pólen. Trata-se de um conjunto complexo de substâncias e, de forma genérica, apresenta em sua composição *in natura* (além de impurezas): 30% de ceras; 55% de resinas e bálsamos; 10% de óleos voláteis; e cerca de 5% de pólen (Woisky; Salatino, 1998).

Etimologicamente, a palavra própolis, de origem grega, significa: *pro* = em defesa, e *polis* = cidade. As abelhas utilizam esse produto para vedar frestas, recobrir superfícies irregulares ou embalsamar eventuais invasores que morrem no interior da colmeia. Por apresentar propriedades antimicrobianas, a própolis também protege a colônia de doenças (Ghisalberti, 1979).

Figura 3 – Própolis *in natura* (abaixo, ao centro) produzida por abelhas africanizadas na Fazenda Experimental Lageado, Unesp, *campus* de Botucatu. À esquerda, o extrato hidroalcoólico de própolis no béquer e extratos acondicionados em frascos âmbar

Foto: José Maurício Sforcin

O que a própolis contém?

A escolha do solvente para preparação do extrato de própolis é muito importante, pois diferentes solventes solubilizam e extraem compostos diferentes da própolis. O método de preparo de extratos também influencia a atividade biológica do produto. Diferentes extratos estão disponíveis comercialmente, mas os mais utilizados experimentalmente são os etanólicos (em diferentes concentrações), o aquoso e o metanólico (Cunha et al., 2004).

Com métodos cromatográficos para separação e identificação de componentes, Bankova et al. (1992)

identificaram mais de 180 constituintes na própolis. Essa composição também varia de acordo com a flora disponível: em 2001, foram identificados cerca de trezentos componentes químicos (De Castro, 2001).

Nossa amostra de própolis foi coletada na Fazenda Experimental Lageado, da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* de Botucatu, e analisada por técnicas cromatográficas. A análise revelou que os principais grupos são compostos fenólicos (flavonoides, ácidos aromáticos, benzopiranos), diterpenos, triterpenos e óleos essenciais (espatulenol, (2Z,6E)-farnesol, benzoato de benzila e acetofenonas preniladas) (Boudourova-Krasteva et al., 1997; Bankova et al., 1998a; Bankova et al., 1998b). Flavonoides foram identificados em pequenas quantidades (4'-O-metil canferol, 5,6,7-trihidroxi-3,4'-dimetoxiflavona, aromadendrina-4'-metil éter), com presença também de ácido p-cumárico prenilado, dois benzopiranos (E e Z 2,2-dimetil-6-carboxietenil-8-prenil-2H-benzopiranos) e ácidos aromáticos (ácido di-hidrocinâmico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido 3,5-diprenil-p-cumárico, 2,2-dimetil-6-carboxi-etenil-8--prenil-2H-1-benzo-pirano).

Nas zonas temperadas do hemisfério norte, as abelhas produzem própolis somente no verão, incluindo o final da primavera e o começo do outono. No Brasil, a coleta de própolis ocorre o ano todo, mas variações sazonais são possíveis. Essas variações são importantes para a aplicação prática da própolis: sua coleta poderia se dar na estação do ano em que esse produto apícola apresentasse maiores concentrações de compostos biologicamente ativos.

Nesse sentido, coletamos amostras de própolis produzida por abelhas africanizadas e europeias ao longo de um ano, para posterior análise de sua constituição e avaliação de seus efeitos em diferentes ensaios biológicos. Nossos resultados evidenciaram que variações sazonais

na composição da própolis não são significantes e são predominantemente quantitativas, com concentração significativa de compostos biologicamente ativos em todas as estações sazonais. Esse fato indica que abelhas coletam a própolis do mesmo grupo de plantas, com predominância de uma fonte vegetal. Também não foram evidenciadas diferenças quanto à subespécie de abelha produtora de própolis, que apresentou composição qualitativamente idêntica (Boudourova-Krasteva et al., 1997; Bankova et al., 1998a; Bankova et al., 1998b).

O conhecimento sobre as plantas fontes de própolis não é apenas de interesse acadêmico, mas pode também servir como base para padronização química da própolis (Bankova et al., 2000). Assim, conhecer a origem geográfica e, sobretudo, a fonte vegetal é de grande importância para o controle de qualidade e a padronização das amostras de própolis, objetivando a efetiva aplicação terapêutica (Park et al., 2002; Sforcin; Bankova, 2011). O método vale também para a geoprópolis.

A composição química da própolis é muito complexa e depende da fonte vegetal disponível. Exsudatos do broto de diferentes espécies de álamo, principalmente de *Populus nigra*, são as principais fontes de própolis nas zonas temperadas, incluindo Europa, Ásia e América do Norte. Amostras provenientes dessas regiões são caracterizadas por composição química similar, e os constituintes mais importantes parecem ser fenólicos: flavonoides, ácidos aromáticos e seus ésteres (Bankova et al., 2000).

Entre a grande flora encontrada em nosso país, as principais espécies fonte de própolis na Unesp, *campus* de Botucatu, no Sudeste brasileiro são: *Baccharis dracunculifolia* DC, conhecida como "alecrim-do-campo" ou "vassourinha"; *Araucaria angustifolia* (Bertoloni) Otto Kuntze, popularmente conhecida como "pinheiro-do--Paraná"; e *Eucalyptus citriodora* Hook.

Bankova et al. (2000) mencionaram que abelhas não mudam a composição química de seus produtos em região geográfica específica, pois visitam essencialmente as mesmas fontes vegetais. De fato, Teixeira et al. (2005) comprovaram que abelhas africanizadas possuem preferência por *B. dracunculifolia* como fonte de própolis no Sudeste brasileiro. Substâncias voláteis, provenientes de ductos resiníferos ou tricomas glandulares, são atrativos para coleta de resina. As abelhas fragmentam ápices vegetativos de *Baccharis* (brotos, primórdios de folha e folhas jovens). Os fragmentos na mandíbula têm aspecto pegajoso, indicando liberação de substâncias resinosas dos tricomas e ductos. Utilizando o primeiro par de pernas, as abelhas movem a massa resinosa para as pernas medianas e, finalmente, colocam a resina na corbícula. O tempo gasto do início da coleta até o depósito na corbícula é, em média, de sete minutos. A frequência de visitas varia, pois depende de vários fatores, como a demanda de própolis na colmeia.

Bastos (2001) relatou que abelhas não coletam o material resinoso de *B. dracunculifolia* quando essa planta está em floração, mas durante seu crescimento. Nesse período, as vias biossintéticas responsáveis pela produção de metabólitos secundários no vegetal são sensíveis a variações climáticas e ambientais e à interação com insetos e predadores.

Bankova (2005b) relatou que a composição química distinta de amostras de própolis de origens geográficas diferentes leva à expectativa de que as propriedades biológicas também sejam diferentes. Entretanto, em alguns casos, mesmo havendo diferenças na composição química de algumas amostras, essas podem apresentar o mesmo tipo de atividade biológica, às vezes com a mesma magnitude. A padronização universal da composição química da própolis, entretanto, é impossível. Por essa razão, a

investigação detalhada de sua origem botânica, composição química e propriedades biológicas são importantes para especificar e identificar distintas amostras desse apiterápico (ibidem).

Afinal, o que é a "geoprópolis"?

Além da própolis, as abelhas sem ferrão são conhecidas por produzirem também a geoprópolis (Figura 4). Esse produto apresenta, além dos materiais resinosos e da cera contida na própolis, adição de terra ou barro (Cunha et al., 2009). Embora não seja o principal constituinte da geoprópolis, a presença de terra é característica diferencial desse produto.

Figura 4 – Própolis produzida por *Scaptotrigona* aff. *postica* (A) e geoprópolis produzida por *Melipona fasciculata* (B)
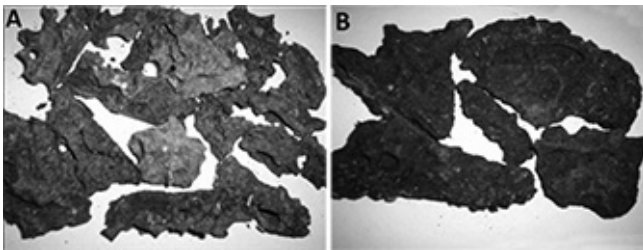
Foto: Abigail Araújo

A geoprópolis é caracterizada, de modo geral, por fragmentos rígidos, de tamanhos variados e com grânulos de consistência heterogênea. Normalmente apresenta coloração marrom escura, sabor amargo e sem cheiro (ibidem). O método de preparo dos extratos pode interferir em sua atividade, pois, como ocorre com a própolis, diferentes solventes são capazes de extrair distintos compostos (Cunha et al., 2004).

O que a geoprópolis contém?

A composição química da geoprópolis pode variar, dependendo da flora e da região geográfica onde é coletada (Araújo et al., 2015). A amostra de geoprópolis produzida por *Melipona fasciculata* Smith em Palmeirândia, no Maranhão, foi analisada por técnicas cromatográficas e revelou classes químicas e compostos majoritários do produto. Entre eles, carboidratos e seus derivados (19,8%), triterpenos (15,9%), ácido anacárdico (8,3%), alquilresorcinóis (5,9%) e álcoois de açúcar (5%). Foram identificados também hexoses, dissacarídeos, ácido glucurônico, pentoses, lupeol, β-amirina, cetona triterpênica, α-amirina, ácidos salicílicos e isômeros, resorcinóis, xilitol, glucitol, inositol, glicerina, ácido metilmalônico, entre outros (Araújo et al., 2015).

Mais de cinquenta compostos presentes na geoprópolis brasileira já foram identificados em amostras produzidas por *Melipona compressipes*, *Melipona quadrifasciata anthidioides* e *Tetragona clavipes*. Foram encontrados principalmente compostos fenólicos (benzofenonas, ácidos fenólicos e pinobancsina) e triterpenos (amirina) (Bankova et al., 1998c). Kujumgiev et al. (1999) encontraram ácidos aromáticos, flavonoides, triterpenos e diterpenos em amostras de geoprópolis produzidas por *M. compressipes* e *M. quadrifasciata anthidioides.*

Dutra et al. (2008) analisaram amostras de geoprópolis produzida por *M. fasciculata*, indicando predominância de compostos fenólicos, com menor concentração de triterpenos e saponinas.

Amostras produzidas por *M. fasciculata* foram submetidas a diferentes tipos de extração, concluindo que extratos de geoprópolis obtidos por maceração com uso de etanol absoluto e etanol 70%, na proporção substância/solvente de 1:5, demonstraram melhor rendimento,

apresentando polifenóis e flavonoides totais em maior quantidade (Cunha et al., 2009).

A análise química de amostras de geoprópolis produzida por *M. fasciculata* permitiu a identificação de trinta compostos das classes dos ácidos fenólicos, flavonoides, triterpenos, açúcares e ácidos graxos, com predomínio de ácido gálico e quercetina em todos os extratos testados (Abreu, 2011). Da Cunha et al. (2013a), avaliando a geoprópolis produzida pela abelha *Melipona scutellaris*, sugeriram ausência de flavonoides e a presença de benzofenonas como composto majoritário. De Souza et al. (2013) observaram a presença de dois fenilpropanoides e sete flavonoides na geoprópolis produzida por *Melipona subnitida*. Mais recentemente, a análise de compostos voláteis da geoprópolis *de Melipona beecheii* permitiu a identificação de 73 constituintes, sendo os terpenoides os compostos mais relevantes (58,17%) (Torres-González et al., 2016).

O que a própolis das abelhas sem ferrão contém?

A própolis elaborada pelas abelhas sem ferrão é considerada fonte promissora de compostos biologicamente ativos. A maioria dessas amostras apresenta na composição substâncias do grupo dos ácidos fenólicos e terpenos, incluindo monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos e triterpenos (Bankova; Popova, 2007). Compostos fenólicos foram identificados em própolis brasileira de outras abelhas sem ferrão, como *Scaptotrigona bipunctata* (Velikova et al., 2000) e *Tetragonisca angustula* (Miorin et al., 2003). Os percentuais de ácidos fenólicos indicam que essas substâncias contribuem de forma mais acentuada na composição da própolis de meliponíneos do que os flavonoides.

Um estudo utilizando amostras de própolis produzidas por diferentes espécies de meliponíneos e por *Apis mellifera* em distintas regiões do Brasil evidenciou composição complexa e heterogeneidade de padrões químicos. O ácido gálico foi o principal constituinte presente em algumas dessas amostras; outras tiveram como compostos majoritários os diterpenos e triterpenos, mas somente a própolis de *A. mellifera* apresentou derivados prenilados do ácido p-cumárico característicos da própolis brasileira (Velikova et al., 2000).

O trabalho realizado por Miorin et al. (2003), com amostras de própolis do Paraná e de Minas Gerais, identificou altas concentrações de derivados dos ácidos cinâmico e p-cumárico na própolis de *A. mellifera*. Por outro lado, alguns desses compostos estavam presentes em baixas concentrações na própolis produzida por *T. angustula*.

No entanto, há casos em que ocorre grande semelhança entre os perfis químicos de amostras de própolis de abelhas africanizadas e de abelhas sem ferrão. Como demonstrado por Pereira et al. (2003), as amostras de própolis de *A. mellifera* e *T. angustula* apresentaram composição química quase similar, com algumas diferenças em relação às concentrações de aminoácidos, carboidratos e polióis.

A análise química da própolis produzida por *Melipona orbignyi* indicou a presença de ácidos aromáticos, compostos fenólicos, álcoois, terpenos e açúcares (Campos et al., 2014). Já na própolis elaborada por *Tetragonula laeviceps*, foram identificados seis xantonas, um triterpeno e uma lignana. Na amostra de *Tetrigona melanoleuca*, os triterpenos são os principais constituintes (Sanpa et al., 2015). Em relação à própolis de *Tetragonisca fiebrigi*, os ácidos caurenoico e benzoico são os componentes majoritários (Campos et al., 2015).

As atividades biológicas de uma amostra de própolis ou geoprópolis dependem, portanto, diretamente de sua

composição química, que está relacionada às substâncias que as abelhas coletam de plantas, e seu modo de formulação. Como as abelhas sem ferrão apresentam hábito alimentar generalista, é comum a própolis e a geoprópolis possuírem grande variação mesmo entre amostras de uma mesma região, o que pode explicar diferenças em suas atividades farmacológicas.

4
Propriedades biológicas da própolis e da geoprópolis produzidas por abelhas sem ferrão

A própolis e a geoprópolis apresentam inúmeras propriedades biológicas, o que tem atraído cada vez mais o interesse dos pesquisadores. Como a população já utiliza tais produtos e anseia por informações com base científica, estão apresentadas a seguir várias atividades desses produtos.

Atividade antimicrobiana

A investigação de produtos naturais com atividade antimicrobiana tem atraído o interesse de muitos pesquisadores, motivados pelo aumento da resistência bacteriana às drogas antimicrobianas tradicionais (Sheldon, 2003) e pelos efeitos colaterais observados após o uso de antibióticos (Cunha, 2001).

Comparando amostras de própolis produzidas por diferentes abelhas sem ferrão, Levy Júnior (1997) observou que todas exibiram atividade semelhante contra a bactéria *Staphylococcus aureus.* Além disso, verificou-se também que as amostras de própolis possuem maior

atividade antimicrobiana que os méis produzidos pelos meliponíneos. O mesmo foi observado por Miorin et al. (2003), revelando que a própolis da abelha *Tetragonisca angustula* apresenta maior atividade antibacteriana contra *S. aureus,* comparada à ação do mel.

Kujumgiev et al. (1999) investigaram a ação antimicrobiana de distintas amostras de própolis, incluindo aquelas produzidas por *Melipona compressipes* e *Melipona quadrifasciata anthidioides.* Os resultados encontrados comprovaram a presença de atividade contra o fungo *Candida albicans* e contra *S. aureus,* além de descrever também a ação antiviral contra o vírus influenza. Os autores previam esses resultados, tendo em vista que a própolis faz parte da defesa das abelhas contra infecções.

Analisando a atividade antimicrobiana de amostras de própolis produzidas por abelhas africanizadas e por diferentes meliponíneos, Fernandes Jr. et al. (2001) já haviam observado que, de modo geral, as bactérias gram-positivas (*S. aureus* e *Enterococcus* sp) são mais suscetíveis que as gram-negativas (*Escherichia coli*).

Em 2003, a ação antimicrobiana da própolis elaborada por *T. angustula* foi comparada a da própolis de *Apis mellifera* contra *C. albicans, E. coli, Bacillus subtilis* e *S. aureus*. Os resultados indicaram que ambas demonstraram potencial semelhante contra esses micro-organismos, com maior sensibilidade de *S. aureus* (Pereira et al., 2003).

Já Farnesi et al. (2009) verificaram que somente as própolis produzidas por *A. mellifera* e pela abelha sem ferrão *Scaptotrigona sp.* foram eficientes contra *E. coli.* Para *S. aureus*, a atividade antibacteriana da própolis produzida por *A. mellifera* foi melhor que a das amostras de própolis produzidas por *M. quadrifasciata* e *Scaptotrigona sp.* Por sua vez, *M. quadrifasciata* apresentou melhor ação contra *Pseudomonas aeruginosa,* comparativamente às amostras de *A. mellifera* e *Scaptotrigona sp.*

A própolis produzida por *Melipona orbignyi* apresentou atividade antimicrobiana contra *S. aureus* e *C. albicans* (Campos et al., 2014). A própolis produzida pela abelha *Tetragonisca fiebrigi,* além de possuir atividade antibacteriana contra *S. aureus,* também foi efetiva contra *Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumonia, P. aeruginosa, Proteus mirabilis, Candida glabrata* e *C. albicans*. Foi observada maior atividade contra bactérias gram-positivas do que contra bactérias gram-negativas (Campos et al., 2015).

A atividade antifúngica da geoprópolis foi avaliada sobre a inibição do crescimento de isolados de *Pythium insidiosum* (Araújo, 2013). Esse micro-organismo é o agente causador da pitiose, enfermidade piogranulomatosa do tecido subcutâneo que acomete várias espécies animais, frequentemente observada em equinos, podendo afetar também humanos (Bosco et al., 2005; Santurio et al., 2006). Ainda não há droga antifúngica eficiente contra *P. insidiosum,* sendo difícil o tratamento de infecções causadas por esse fungo de características singulares. Assim, os resultados desse trabalho poderão fornecer subsídios para o surgimento de tratamentos alternativos ou associados àqueles já existentes.

A geoprópolis elaborada por *Scaptotrigona aff. postica* também apresentou atividade antiviral, sendo capaz de reduzir cerca de 98% do DNA proveniente do herpes vírus simplex (HSV-1) (Coelho et al., 2015).

A geoprópolis também tem despertado interesse de pesquisadores da área odontológica. Seus derivados são testados como agentes antimicrobianos para controlar infecções bucais e não produzir efeitos colaterais comumente causados pelo uso de antibióticos.

A própolis elaborada por *Scaptotrigona* sp. e a geoprópolis produzida por *M. fasciculata* foram comparadas a soluções utilizadas no tratamento endodôntico frente a *E.*

faecalis, bactéria associada a casos de insucesso no tratamento. Somente o extrato de própolis apresentou ação antibacteriana, com atividade maior do que a apresentada pelo hipoclorito de sódio 5%, porém menor do que a exercida pelo gel e pela solução de clorexidina, agente com capacidade conhecida de eliminar micro-organismos envolvidos na patogênese pulpar e periapical (Rizzi, 2005).

Duailibe et al. (2007) avaliaram a atividade antimicrobiana *in vitro* de própolis produzida por *M. compressipes fasciculata* contra *Streptococcus mutans*, um importante agente causador de cárie dental, isolado da cavidade oral de indivíduos jovens (11 a 30 anos), de ambos os sexos. Houve redução no número de *S. mutans* ao final do experimento, sugerindo que a própolis pode ser uma alternativa para a prevenção da cárie.

Da Cunha et al. (2013a) observaram que o extrato etanólico de geoprópolis produzida por *Melipona scutellaris* foi capaz de inibir o crescimento das bactérias *S. aureus e S. mutans* em baixas concentrações do extrato, enquanto a inibição das bactérias *E. faecalis* e *Actinomyces naeslundii* necessitaram de concentrações maiores da geoprópolis. O extrato etanólico, bem como sua fração bioativa, também foram capazes de diminuir a formação de biofilmes de *S. mutans*.

Em outro estudo, Da Cunha et al. (2013b) observaram que o tratamento com geoprópolis produzida por *M. scutellaris*, e sua fração bioativa, levou à redução do acúmulo de biomassa e conteúdos bioquímicos da matriz do biofilme de *S. mutans*, sendo considerada promissora para controlar a formação de biofilmes causados por essa bactéria.

Libério et al. (2011) investigaram a atividade antimicrobiana de geoprópolis elaborada por *M. fasciculata*, verificando ação inibitória sobre o crescimento de *S. mutans* e de *C. albicans*. Além disso, a administração de

gel contendo extrato de geoprópolis não provocou efeito tóxico em camundongos. De acordo com esses resultados, a geoprópolis apresenta potencial para controle ou prevenção de doenças da cavidade oral, especialmente cáries e candidíase.

O estudo de interações entre produtos naturais e antibióticos é extremamente importante, se levarmos em consideração o crescente aumento da resistência bacteriana a essas drogas. A combinação de produtos naturais a sintéticos converte-se em importante estratégia para superar os mecanismos de resistência (Hemaiswarya et al., 2008). No entanto, ainda são escassos os estudos sobre o sinergismo de geoprópolis e antibióticos.

A geoprópolis associada ao antibiótico cloranfenicol apresentou sinergismo contra a bactéria *S. aureus*, com melhor ação se comparada ao uso exclusivo do cloranfenicol. Essa importante descoberta pode sugerir a diminuição da concentração de antibiótico, se combinado com a geoprópolis, para minimizar os efeitos colaterais e a resistência bacteriana (Araújo et al., 2015).

Atividade anti-inflamatória

Inflamação pode ser entendida como reação de tecidos vascularizados a algum agente agressor, como lesão do tecido e presença de agentes infecciosos. A região atingida fica avermelhada, quente e dolorida. Isso se deve ao aumento do fluxo de sangue e líquidos corporais e à reação de células do sistema imunológico, provocando inflamação no local afetado. Apesar de a inflamação fazer parte do mecanismo de defesa do organismo, se ela for muito intensa, pode ser prejudicial. A descoberta de produtos naturais com ação anti-inflamatória sem reações adversas tem sido o alvo de muitas pesquisas.

Machado (2008) investigou a ação anti-inflamatória da geoprópolis em camundongos injetados intraperitonealmente com carragenina, um conhecido agente inflamatório. O tratamento com geoprópolis reduziu a migração de leucócitos para a cavidade peritoneal, diminuindo o número dessas células. Em modelos de inflamação induzida pela administração de carragenina na pata, o autor também observou redução em 41% no edema após tratamento com geoprópolis.

Machado (2008) avaliou também a atividade analgésica da geoprópolis em camundongos, induzindo contorções abdominais com ácido acético. O autor observou redução de até 78% no número de contorções abdominais nos animais. Esse resultado está de acordo com trabalhos anteriores, que também apontaram a atividade antinociceptiva da geoprópolis (Gomes, 2005).

Nos trabalhos experimentais de Machado (2008), foram analisadas amostras de geoprópolis provenientes da Baixada Maranhense ou do Cerrado. Os estudos revelaram que o extrato preparado com geoprópolis obtida do Cerrado foi mais potente como anti-inflamatório e analgésico. Nogueira (2008) relatou que a geoprópolis oriunda dessa região apresenta predominância de compostos fenólicos, o que poderia explicar a atividade mais potente de suas amostras.

Franchin et al. (2012) investigaram o efeito de um extrato etanólico de geoprópolis e suas frações aquosa e hexano em camundongos. Trinta minutos após a administração do extrato, os animais receberam injeção de ácido acético, modelo típico de dor inflamatória empregado para avaliar propriedades de novas drogas analgésicas. A geoprópolis e suas frações reduziram a ocorrência de constrições abdominais depois de administração de ácido acético. Porém, como esse teste apresenta baixa especificidade, os autores avaliaram também a aplicação de formalina,

que induz resposta comportamental bifásica: a primeira fase (0-5 minutos) é caracterizada por dor neurogênica, e a segunda (15-30 minutos), por inflamação periférica. O extrato etanólico da geoprópolis e a fração aquosa causaram inibição de ambas as fases (neurogênica e inflamatória), enquanto a fração hexano inibiu somente a fase neurogênica.

Franchin et al. (2013) realizaram pré-tratamento de camundongos com extrato etanólico de geoprópolis e sua fração aquosa, seguido de administração de carragenina. O extrato e a fração aquosa ocasionaram redução da migração de neutrófilos na cavidade peritoneal, diminuição da interação dos leucócitos (rolamento e adesão) com células do endotélio e redução na expressão da molécula de adesão intercelular tipo 1 (ICAM-1). Além disso, também demonstraram atividade antiedema no modelo de edema de pata induzido por carragenina. Campos et al. (2015) verificaram a atividade anti-inflamatória da própolis de abelhas sem ferrão por meio da inibição da enzima hialuronidase.

Ribeiro-Junior et al. (2015) relataram que a geoprópolis apresenta efeito gastroprotetor. O extrato etanólico da geoprópolis, administrado via oral a ratos, levou a uma redução significativa (89%) nas lesões ulcerativas induzidas pela administração de etanol, agente causador de desbalanço entre oxidantes e antioxidantes na mucosa gástrica. O óxido nítrico (NO) e as prostaglandinas exercem importante papel na proteção do estômago, estimulando a secreção de muco. Assim, quando ratos foram pré-tratados com antagonistas do NO e das prostaglandinas, observou-se supressão da atividade gastroprotetora da geoprópolis, sugerindo que essa proteção seja desenvolvida pela modulação do NO e dos níveis de prostaglandinas na mucosa gástrica.

Os achados *in vitro* e *in vivo* revelam o potencial anti-inflamatório do produto, o que merece mais investigações para uso clínico.

Atividade antioxidante

Determinados processos fisiológicos, decorrentes de reações bioquímicas e da cadeia respiratória, produzem moléculas conhecidas como "radicais livres" ou espécies reativas de oxigênio. A oxidação faz parte do metabolismo celular e, por essa razão, os radicais livres são produzidos naturalmente. Porém, quando essas moléculas estão em excesso no organismo, podem provocar efeitos deletérios em biomoléculas, como DNA e proteínas, além da peroxidação lipídica envolvida no envelhecimento precoce e na patogênese de muitas doenças, como câncer, aterosclerose, diabetes mellitus e doenças degenerativas (Nagai et al., 2003).

Os agentes ditos "antioxidantes" produzidos naturalmente pelo organismo ou obtidos por dieta possuem importante papel na proteção contra danos induzidos por radicais livres. O crescente interesse de pesquisadores em busca de compostos antioxidantes, incluindo os de origem natural, está relacionado ao efeito benéfico dessas substâncias para o organismo.

Alguns trabalhos têm relatado as propriedades antioxidantes de extratos vegetais ou de produtos apícolas, relacionando essa atividade à presença de compostos fenólicos, incluindo flavonoides (Badami et al., 2003; Silva et al., 2006). Cunha et al. (2009), ao padronizar os extratos de geoprópolis produzida por *Melipona fasciculata* do município de Palmeirândia, Maranhão, constataram que as amostras com maior capacidade antioxidante também apresentaram maiores teores de polifenóis e/ou flavonoides.

Sawaya et al. (2009) evidenciaram a ação antioxidante da própolis produzida no Maranhão por *Scaptotrigona sp.* e em São Paulo por *S. depilis* e *S. bipunctata*. A composição química das amostras coletadas mensalmente também foi analisada, revelando que a espécie de abelha, a origem geográfica da amostra e o mês de coleta influenciam a composição e a atividade antioxidante da própolis.

Silva et al. (2013) avaliaram os extratos metanólico e etanólico da geoprópolis produzida por *Melipona interrupta* e *Melipona seminigra*, confirmando seu potencial antioxidante e sugerindo que essa atividade seja influenciada pela alta presença de compostos fenólicos. Nagai et al. (2003) correlacionaram a atividade antioxidante de extratos de própolis brasileiros com elevados teores de compostos fenólicos, demonstrando seu potencial no combate a diversas doenças oxidativas.

De Souza et al. (2013) descreveram que o extrato de geoprópolis produzida por *Melipona subnitida* e suas frações apresentaram significativa atividade antioxidante, determinada por três diferentes testes (DPPH, ABTS e β-caroteno/*ácido linoleico)*.

Dutra et al. (2014) também relataram que a geoprópolis produzida por *M. fasciculata* exerceu atividade antioxidante em três ensaios diferentes (DPPH, ABTS e FRAP), descrevendo que seus compostos (ácidos fenólicos e taninos hidrolisáveis) são os responsáveis pela ação antioxidante.

A amostra de própolis produzida por *T. fiebrigi,* contendo em grande parte compostos fenólicos, álcool e terpenos, apresentou atividade antioxidante, evidenciada pela eliminação de radicais livres e inibição da lise de hemácias incubadas com um agente oxidante (Campos et al., 2015). Da mesma forma, a própolis produzida por *M. orbignyi* também apresentou atividade antioxidante, eliminando radicais livres e inibindo a hemólise e a peroxidação lipídica em eritrócitos humanos (Campos et al., 2014).

Assim como a atividade anti-inflamatória, a ação antioxidante poderá futuramente auxiliar o tratamento terapêutico de algumas patologias.

Ação imunomoduladora

Estudos sobre a atividade imunomoduladora de substâncias naturais ou sintéticas podem ser importantes ferramentas na prevenção e no tratamento de infecções e doenças neoplásicas (Orsolic; Basic, 2003). Contudo, é importante ressaltar que há poucos dados na literatura sobre a ação imunomoduladora da geoprópolis produzida por meliponíneos.

Libério et al. (2011) avaliaram um gel a base de geoprópolis aplicado topicamente na cavidade oral de camundongos durante um minuto, por quatro dias consecutivos. No sétimo dia de tratamento, foi coletado o sangue para análise das citocinas IFN-γ, IL-4, TNF-α e IL-10. O gel a base de geoprópolis levou a um aumento significativo na produção das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10, enquanto a produção das citocinas pró-inflamatórias IFN-γ e TNF-α manteve-se inalterada, se comparada aos grupos controle, sugerindo que o produto apresenta atividade anti-inflamatória, podendo ser explorada para o tratamento de processos inflamatórios.

Franchin et al. (2012) administraram extrato etanólico de geoprópolis e sua fração aquosa em camundongos trinta minutos antes da injeção de carragenina e avaliaram a produção de citocinas pró-inflamatórias. A geoprópolis e sua fração aquosa levaram a redução das duas citocinas testadas, TNF-α e IL-1β.

A geoprópolis também tem sido estudada em associação a quimioterápicos, para reduzir a toxicidade desses tratamentos. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu

um projeto para analisar a possível citotoxicidade da geoprópolis sobre células humanas e sua possível ação imunomoduladora.

Monócitos são células de defesa que apresentam grande diversidade de receptores para reconhecimento de patógenos. Quando estimulados, eles produzem grandes quantidades de substâncias capazes de eliminar micro-organismos e diversas citocinas (Auffray et al., 2009). A ação imunomoduladora da geoprópolis em associação ao quimioterápico doxorrubicina foi avaliada em monócitos humanos. Depois de 24 e 48 horas de tratamento, a associação não afetou a viabilidade dessas células e aumentou a expressão de receptores de superfície celular importantes no reconhecimento e na apresentação de antígenos, como o TLR-4 e o CD80. A geoprópolis estimulou a produção de TNF-α e inibiu a produção de IL-6 (sozinha ou em combinação com a doxorrubicina). Assim, a geoprópolis exerceu um perfil pró-inflamatório, favorecendo o reconhecimento de antígenos e ativação da resposta imune/inflamatória (Oliveira et al., 2016).

Em outro estudo do grupo, a geoprópolis aplicada em monócitos humanos obtidos do sangue periférico de indivíduos saudáveis estimulou tanto a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α) como anti-inflamatórias (IL-10), demonstrando o perfil ativador do produto (Araújo et al., 2015).

Em camundongos induzidos a asma, a administração oral de própolis produzida por *S.* aff. *postica* foi capaz de diminuir o número de células no líquido broncoalveolar, reduzir a inflamação peribroncovascular (especialmente a infiltração de células polimorfonucleares) e diminuir a concentração da citocina IFN-γ, substância importante na patogênese da asma. A própolis, portanto, é capaz de reduzir a patologia associada à asma por inibir a migração de células inflamatórias para o espaço alveolar e conter a

progressão sistêmica da inflamação alérgica (De Farias et al., 2014).

Embora vários mecanismos de ação da própolis produzida por abelhas africanizadas tenham sido propostos (Sforcin, 2007), um campo que merece mais investigação é a ação moduladora da geoprópolis sobre o sistema imunológico. Essa pesquisa permitirá conhecer os mecanismos de ação da geoprópolis e possibilitará comparar sua eficiência em relação à própolis produzida por abelhas africanizadas.

Atividade antitumoral

Tem havido, nos últimos tempos, maior interesse de pesquisadores em explorar o potencial antitumoral de produtos naturais, considerando os efeitos colaterais e a imunossupressão que tratamentos convencionais causam.

In vitro, a geoprópolis apresentou ação citotóxica sobre células de osteossarcoma canino ou sarcoma osteogênico, neoplasia óssea primária frequentemente diagnosticada em cães. Essas células tumorais apresentaram morfologia diferente após exposição à geoprópolis, bem como sensibilidade a esse produto natural de forma tempo e dose-dependente (Cinegaglia et al., 2013).

Borges et al. (2011) evidenciaram que a própolis produzida por *Scaptotrigona sp.* exerceu efeito inibitório na proliferação de linhagens celulares de glioblastoma humano (U251 e U343) e fibroblastos (MRC-5). Além disso, a associação da própolis à temozolomida, medicamento utilizado no tratamento de glioblastoma, apresentou sinergismo na ação antiproliferativa. Assim, os autores descrevem que a própolis demonstra capacidade de predispor as células à ação da quimioterapia.

A própolis elaborada por *Trigona laeviceps* apresentou atividade antiproliferativa contra a linhagem celular

de carcinoma de cólon (SW620), causando morte celular por necrose (Umthong et al., 2009). A própolis dessa mesma abelha contém compostos que, além de apresentarem atividade antiproliferativa *in vitro* sobre as células SW620, também inibem a proliferação de outras células de câncer, como o de mama (BT474), fígado (Hep-G2), pulmão (Chago) e estômago (KATO-III), mas não são tóxicas às linhagens de células normais, sendo que frações mais enriquecidas revelaram maior atividade antiproliferativa (Umthong et al., 2011).

A própolis coletada em uma colônia de abelhas *Trigona* mostrou-se capaz de levar a morte de 50% ou mais das células MCF-7 (câncer de mama humano), HT-29 (adenocarcinoma de cólon humano), células Caco-2 (adenocarcinoma colorretal epitelial humano) e B16F1 (melanoma murino), mostrando características morfológicas de morte induzida por apoptose (Choudhari et al., 2013).

A amostra de própolis produzida pela abelha *T. fiebrigi* apresentou atividade citotóxica contra células de leucemia (K562), com predomínio de ocorrência de morte celular por necrose. A linhagem celular K562 é caracterizada pela resistência à morte por apoptose. Por isso, formas alternativas de provocar a morte da célula, como a necrose, são necessárias para inibir a proliferação dessas células tumorais (Campos et al., 2015). Da mesma forma, a própolis elaborada por *M. orbignyi* também apresenta atividade citotóxica contra as células K562, levando-as à morte principalmente por necrose (Campos et al., 2014).

Testando amostras de própolis de diferentes abelhas sem ferrão contra cinco linhagens celulares derivadas de câncer humano, sendo elas de cólon (SW620), fígado (Hep-G2), estômago (KATO-III), pulmão (Chago I) e mama (BT474), evidenciou-se que a amostra elaborada por *Trigona incisa* apresentava a maior atividade citotóxica (Kustiawan et al., 2014). Em outro estudo, a própolis

produzida pela mesma abelha foi descrita por apresentar uma fração ativa, com um isômero de cardol como composto majoritário, que também demonstra ter atividade citotóxica contra as cinco linhagens celulares testadas (Kustiawan et al., 2015).

O extrato etanólico de geoprópolis produzida por *M. scutellaris* não apresentou toxicidade às células normais, mas atingiu as linhagens tumorais humanas testadas: glioma (U251), melanoma (UACC-62), mama (MCF-7), ovário resistente a múltiplas drogas (NCI-ADR/RES), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3) e ovário (OVCAR-03) (Da Cunha et al., 2013a). Constituintes da geoprópolis produzida pela mesma abelha também apresentaram atividade antiproliferativa contra duas linhagens celulares de câncer de colón: COLO205 e KM12 (Da Cunha et al., 2016).

A geoprópolis proveniente de *M. fasciculata*, em determinadas concentrações, também apresentou atividade antitumoral *in vitro* contra células do tumor de Ehrlich. Nos ensaios conduzidos *in vivo*, camundongos que foram tratados com maior dose da geoprópolis, apresentaram inibição do crescimento tumoral e tiveram aumento de sobrevida. Também foi avaliada a ação da geoprópolis administrada 48 horas antes ou 48 horas depois da inoculação do tumor de Ehrlich e verificou-se que a geoprópolis foi capaz de inibir o desenvolvimento do tumor nos dois casos, sugerindo seu efeito tanto profilático como terapêutico (Assunção, 2011).

Investigando a ação sobre o tumor de Ehrlich em camundongos, foi verificado que o tratamento com o extrato de própolis produzida por *S.* aff. *postica*, administrado 48 horas antes do inóculo tumoral e em maiores concentrações, foi capaz de inibir o desenvolvimento desse tumor (Araújo et al., 2010).

A geoprópolis também é descrita por exibir ação citostática em células de carcinoma epidermoide de laringe humana (HEp-2) (Araújo et al., 2015).

A geoprópolis tem sido estudada como possibilidade de associação a quimioterápicos utilizados em tratamento de tumores, para aumentar a eficácia terapêutica, reduzir a concentração das drogas e, consequentemente, seus efeitos colaterais. A geoprópolis isoladamente foi capaz de inibir a proliferação e a migração de células de carcinoma epidermoide de laringe humana (HEp-2). A associação com um quimioterápico (doxorrubicina) aumentou a atividade citotóxica e a morte celular por apoptose, aumentando também as alterações na morfologia celular, como as fragmentações da membrana citoplasmática e a perda da integridade da membrana (Bartolomeu et al., 2016).

As publicações relacionadas à ação antitumoral da geoprópolis, da própolis e de seus constituintes indicam o caráter promissor de sua aplicabilidade, sugerindo a continuidade das investigações para explorar melhor o potencial antitumoral desse produto apícola de interesse tanto para a medicina humana como veterinária.

5
PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DA PRÓPOLIS PRODUZIDA POR *APIS MELLIFERA*

Inúmeros compostos biologicamente ativos foram encontrados ou sintetizados a partir de fontes naturais. A própolis é um produto elaborado por abelhas a partir de matéria-prima vegetal, apresenta grande variedade de constituintes e inúmeras atividades biológicas (antibacteriana, antifúngica, antioxidante, imunomoduladora, antitumoral). Algumas de suas atividades biológicas, como a ação antimicrobiana, já estão melhor estabelecidas. Nas próximas páginas, apresentamos algumas pesquisas relacionadas à própolis produzida por abelhas africanizadas e suas ações biológicas.

Atividade antimicrobiana

Com o advento da penicilina no século passado, acreditou-se que o uso de produtos naturais estaria descartado. A resistência bacteriana a antibióticos, entretanto, forçou pesquisadores a buscarem alternativas naturais para o controle de micro-organismos. Ainda hoje vários testes

são feitos com diversos produtos naturais para encontrar novos compostos antibacterianos.

A própolis, em baixas concentrações, apresentou ação antibacteriana sobre bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) e, em altas concentrações, sobre outros tipos de bactérias, como *Escherichia coli* (bactéria gram-negativa). Essa ação demonstra o caráter diferencial da própolis sobre diferentes grupos de bactérias (Sforcin et al., 2000).

Outros pesquisadores, com abordagens diferentes, evidenciaram que a ação *in vitro* de própolis com antibióticos promoveu melhor ação do fármaco sobre bactérias e diminuiu a resistência bacteriana a antibióticos (Orsi et al., 2006).

Martos et al. (2008), em revisão da literatura científica, concluíram que a própolis, além de outros produtos apícolas, possui ação antibacteriana por causa de sua composição singular. Sforcin e Bankova (2011) mencionaram que a própolis e alguns de seus compostos isolados apresentam potencial para o desenvolvimento de novos fármacos.

Não só a própolis brasileira, mas também outras amostras colhidas de diferentes localidades apresentam ação antibacteriana. Pesquisadores analisaram dezenove amostras de própolis provenientes de um centro chileno de produção apícola e demonstraram que a própolis apresenta ação bactericida *in vitro* contra quatro tipos diferentes de bactérias (*E. coli*, *Pseudomonas sp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteretidis*) causadoras de doenças no homem. A análise da composição química revelou compostos que as diferenciavam de outras amostras de própolis. Os pesquisadores atribuíram à flora o papel central na diferenciação da composição, reforçando a importância da origem botânica para a composição da própolis (Nina et al., 2015).

Massaro et al. (2015) avaliaram a composição e a ação antibacteriana de uma amostra de própolis proveniente da Austrália subtropical e produzida por *Apis mellifera*

ligustica. A amostra apresentou perfil diferente da produzida no Brasil. Ensaios biológicos demonstraram que a própolis possui ação prevalente sobre *S. aureus,* porém sem ação sobre *Klebsiella pneumoniae* e *Candida albicans*. Tais achados estão de acordo com alguns artigos publicados anteriormente (Sforcin et al., 2000; Marcucci et al., 2001), demonstrando maior eficácia da própolis em combater bactérias gram-positivas. Os autores acrescentaram ainda que tal característica seletiva para o grupo de bactérias deve estar relacionada à saúde das abelhas, já que elas utilizam a própolis para evitar ou diminuir infecções na colmeia (Massaro et al., 2015).

Pesquisadores coletaram dez amostras de própolis boliviana e testaram a ação antibacteriana contra *S. aureus, E. coli, Pseudomonas sp., Y. enterocolitica, S. enteretidis* e *Proteus mirabilis,* e a ação antiparasitária contra a *Leishmania braziliensis* e *Leishmania amazonensis*. Algumas amostras se revelaram altamente eficazes contra a população bacteriana e contra os dois tipos de parasitas prevalentes na Bolívia. Essa ação se deu provavelmente pela composição rica em compostos fenólicos, presentes em outras amostras de própolis, inclusive na brasileira (Nina et al., 2016).

Pesquisadores catarinenses avaliaram as propriedades biológicas de duas própolis diferentes, uma obtida em Minas Gerais e outra em Santa Catarina. Foi realizada a caracterização química de ambas as amostras, havendo diferenças em sua composição. Os testes microbiológicos revelaram que ambas possuem ação sobre *S. aureus,* porém apresentaram eficácia reduzida quando testadas sobre culturas de *E. coli*. Esse resultado novamente reflete a maior eficiência sobre bactérias gram-positivas. Prosseguindo os estudos, pesquisadores avaliaram o potencial bactericida da própolis sobre a microbiota de tecido glandular mamário bovino. Ambas apresentaram toxicidade

às células mamárias e às bactérias, porém a amostra de Minas Gerais, em menores concentrações, apresentou menor toxicidade ao tecido mamário e manteve o efeito bactericida cerca de seis horas após a administração da própolis. Com essas descobertas, foi sugerido que a própolis possui potencial para o tratamento de mastite bovina (Fiordalisi et al., 2016).

Em relação à atividade antiparasitária da própolis, pesquisadores observaram que ratos infectados com *Trypanosoma evansi* e tratados com própolis apresentaram maior longevidade em comparação aos ratos do grupo controle (sem tratamento). Outro aspecto observado *in vitro* foi a morte de tripomastigotas (forma flagelada do protozoário) após a incubação por uma hora com o extrato de própolis, demonstrando que o produto pode prolongar a vida de ratos infectados com o protozoário (Gressler et al., 2012). Em outro estudo, avaliando *in vitro* uma amostra de própolis mexicana sobre *Giardia lamblia*, pesquisadores observaram atividade inibitória contra a proliferação desse parasita (Alday-Provencio et al., 2015).

A atividade antifúngica da própolis também tem sido pesquisada. Freires et al. (2016b) verificaram *in vitro* o efeito da própolis contra *C. albicans*. Os resultados revelaram ação fungistática da própolis contra esse fungo e capacidade de romper estruturas do biofilme de *Candida sp.* Ainda avaliando a atividade antifúngica da própolis, Mutlu Sariguzel et al. (2015) analisaram essa atividade *in vitro* contra *Candida sp.* isolada de culturas de sangue de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os autores concluíram que a própolis desempenhou papel antifúngico contra todos isolados, sendo essa atividade semelhante ou até superior à de antifúngicos conhecidos (fluconazol e itraconazol). Com base nos estudos apresentados, a própolis apresenta potencial antifúngico, e ensaios clínicos merecem ser mais explorados.

Além das atividades descritas, a própolis também é conhecida por apresentar ação antiviral. Búfalo et al. (2009) avaliaram a atividade da própolis e dos ácidos cinâmico e cafeico, constituintes da própolis, sobre poliovírus *in vitro*. Observaram que a própolis é capaz de inibir a replicação viral mais eficientemente que seus constituintes. Ainda em relação ao efeito antiviral, Yildirim et al. (2016) avaliaram a própolis, *in vitro,* contra os vírus herpes simples tipo 1 e 2, obtendo inibição da replicação viral. Ademais, os autores observaram efeito sinérgico entre a própolis e o antiviral aciclovir.

Existem inúmeros estudos que relatam as atividades antimicrobianas da própolis, apontando seu promissor emprego na indústria farmacêutica. Porém ainda há a necessidade de estudos químicos de suas características para padronização dos resultados.

Atividade anti-inflamatória

Entre outras propriedades biológicas, a própolis apresenta também ação anti-inflamatória. Martos et al. (2008), em revisão da literatura acerca das propriedades da própolis, do mel e da geleia real, destacaram o mel e a própolis por sua ação anti-inflamatória. Tal característica deve-se ao fato de certos compostos químicos, como flavonoides, estarem presentes tanto no mel como na própolis e poderem agir no organismo, diminuindo marcadores, danos e indícios provenientes de processo inflamatório.

Tanaka et al. (2012) induziram artrite em camundongos e verificaram que animais tratados diariamente com própolis apresentaram menores concentrações de IL-17, IL-4, IFN-γ e menor manifestação da doença. A experiência reflete a ação anti-inflamatória da própolis. Com a finalidade de evidenciar a ação anti-inflamatória e vias

moleculares afetadas pelo extrato de própolis, foi verificada a inibição da via do NF-κB e da produção de oxído nítrico, o que confere ação anti-inflamatória a esse apiterápico (Búfalo et al., 2013).

El-Aidy et al. (2015) investigaram o papel da própolis em doenças inflamatórias como a asma. Os pesquisadores induziram a asma em camundongos e iniciaram tratamento com própolis, geleia real e mel durante dezoito dias. Ao final desse período, foram feitas análises de sangue e pulmões dos ratos. A análise do número de células inflamatórias (leucócitos) no sangue revelou que o grupo tratado com própolis se assemelhou ao grupo tratado com um controle positivo (dexametasona). Já o resultado obtido na análise histopatológica dos pulmões demonstrou que a própolis exerceu efeito benéfico, pois diminuiu o *score* de inflamação no órgão. Com isso, os autores sugeriram que a própolis pode ser benéfica no tratamento de asma alérgica por possuir caráter anti-inflamatório.

Atividade antioxidante

A capacidade da própolis de diminuir ou neutralizar radicais livres, os responsáveis por danos oxidativos nos tecidos, também tem sido investigada. Um grupo de pesquisadores da Malásia, utilizando modelo animal para doenças neurodegenerativas inflamatórias, demonstrou algumas propriedades antioxidantes da própolis. Os ratos foram inoculados com ácido caínico (KA) para desenvolverem processo inflamatório produtor de radicais livres. O uso de própolis no tratamento desses animais aumentou o *status* antioxidante e diminuiu a glutationa sintetase dos tecidos neurais estudados, como cérebro e cerebelo, demonstrando a capacidade antioxidante da própolis sobre o estresse oxidativo no organismo (Swamy et al., 2014).

Um estudo de 2015 avaliou o efeito da própolis sobre os níveis de radicais livres e enzimas antioxidantes no fígado de ratos. O aumento do estresse oxidativo foi induzido pela administração de N-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) e os ratos foram tratados com própolis. O efeito foi o esperado: a própolis promoveu a diminuição de enzimas oxidantes, como catalase e malondialdeido, e do estresse oxidativo, evidenciando sua ação antioxidante (Selamoglu et al., 2015).

Investigando um componente da própolis, a crisina, um flavonoide encontrado também no mel, Manzolli et al. (2015) demonstraram sua ação antioxidante. O grupo brasileiro utilizou um modelo experimental de ratos expostos ao mercúrio na forma oxidativa, processo que acarreta aumento de danos no DNA e diminuição da concentração de enzimas antioxidantes. Com a administração de crisina por via oral (gavagem), houve diminuição no dano ao DNA e aumento da concentração de glutationa, antioxidante afetado pelo mercúrio.

Mendonça et al. (2015) analisaram o efeito da própolis vermelha produzida na região nordeste do Brasil e que possui como origem botânica a planta *Dalbergia ecastphyllum*. Os autores demonstraram que essa amostra diminuiu a quantidade de radicais livres em cultura de células tumorais, corroborando a ação antioxidante da própolis. Uma revisão bibliográfica utilizando abordagem farmacêutica sobre as propriedades biológicas da própolis vermelha demonstrou a ação antioxidante da própolis, concluindo que o uso em formulações farmacêuticas para tratamento de doenças causadas por danos oxidativos e excesso de radicais livres é promissor. Entretanto, ainda faltam dados sobre a segurança de aplicação desse tratamento em seres humanos (Freires et al., 2016a).

Uma patologia cujo número de incidência vem aumentando é a diabetes tipo 2, responsável pelo estresse

oxidativo no organismo e pelo aumento do nível de glicose no sangue, favorecendo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e piora do quadro do portador da doença (Tangvarasittichai et al., 2015). Considerando o estresse oxidativo elevado em pacientes com diabetes, pesquisadores escolheram dezoito portadores da doença para testar as propriedades biológicas da própolis e observaram que não houve diminuição da glicemia desses indivíduos; entretanto, a própolis induziu aumento de moléculas antioxidantes, como GSH e polifenóis, e diminuição de TNF-α e da lactato desidrogenase, sugerindo que o apiterápico pode apresentar ação antioxidante em pacientes diabéticos (Zhao et al., 2016).

Pesquisadores chineses analisaram o efeito do solvente na composição e ação antioxidante da própolis. Foi comparada a ação do extrato aquoso e etanólico (75%), verificando que esse último extraiu mais compostos biologicamente ativos e apresentou maior ação antioxidante em comparação ao Trolox® – fármaco utilizado como agente antioxidante em experimentos *in vitro* (Sun et al., 2015).

Ação imunomoduladora

Ao contrário da geoprópolis, a atividade imunomoduladora da própolis produzida por abelhas africanizadas tem sido estudada com mais frequência em animais de experimentação.

Orsi et al. (2000) avaliaram o efeito da própolis na ativação de macrófagos peritoneais de camundongos, *in vivo e in vitro*, por meio da determinação dos metabólitos do oxigênio e do nitrogênio. Eles observaram que a própolis, dependendo da concentração utilizada, aumentou a produção de peróxido de hidrogênio (H2O2) e diminuiu a de óxido nítrico (NO). Contrariamente, Simões et al. (2004)

relataram que a própolis e alguns de seus componentes apresentaram efeito inibitório na produção de ânion superóxido por neutrófilos de coelhos. De fato, tem sido postulado que a própolis, dependendo do modelo adotado, pode apresentar efeitos tanto pró-oxidantes como antioxidantes.

Estudos relacionados aos receptores semelhantes a *Toll* são de grande interesse na área da imunidade inata, por causa do importante papel desses receptores no reconhecimento de patógenos e no desenvolvimento da resposta imune adaptativa. Orsatti et al. (2010a) observaram aumento na expressão de TLR-2 e TLR-4 e na produção das citocinas pró-inflamatórias (IL-1β e IL-6) em macrófagos peritoneais e em esplenócitos de camundongos tratados com própolis.

Machado et al. (2012a) analisaram os efeitos da administração de extrato aquoso de própolis verde via oral, em modelos de inflamação pulmonar aguda em camundongos. Os autores constataram que ela exerceu papel anti-inflamatório por inibir as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF-α e aumentar as citocinas anti-inflamatórias IL-10 e TGF-β, mensuradas no lavado bronqueoalveolar.

Em trabalho que investigou o efeito imunomodulador da própolis e seus componentes fenólicos (ácidos cinâmico e cumárico), Bachiega et al. (2012) relataram que a própolis e seus componentes fenólicos estimularam a produção de IL-1β e inibiram a produção de IL-10 por macrófagos peritoneais de camundongos.

Orsatti et al. (2010b), ao avaliarem a expressão de citocinas relacionadas às respostas Th1 e Th2 por esplenócitos de camundongos tratados com própolis, relataram que ela não afetou a expressão das citocinas IL-2 (Th1), IL-4 e IL-10 (Th2) e inibiu a expressão da citocina pró-inflamatória IFN-γ (Th1), apresentando efeito anti-inflamatório *in vivo*.

Em humanos, há alguns estudos relatando o efeito imunomodulador da própolis produzida por *A. mellifera*. Nosso grupo de pesquisa tem avaliado o efeito da própolis e de seus constituintes sobre células imunes humanas. Conti et al. (2013) avaliaram os efeitos do ácido cinâmico (composto fenólico encontrado na amostra de própolis) sobre monócitos humanos e observaram que este modulou a expressão de marcadores celulares (TLR-2, HLA-DR, CD80 e TLR-4) e a produção de citocinas (TNF-α e IL-10), além de aumentar a atividade fungicida dos monócitos contra *C. albicans.* Em outros trabalhos, nosso grupo avaliou os efeitos da própolis e do ácido cafeico em monócitos humanos nos mesmos parâmetros e, tomados em conjunto, pôde-se observar que alguns componentes estão parcialmente envolvidos na ação da própolis, favorecendo a atividade da célula contra patógenos (Búfalo et al., 2014; Búfalo; Sforcin, 2015).

Tem sido sugerido constantemente que a ação da própolis é devida ao sinergismo entre seus componentes. Com o intuito de avaliar o envolvimento de três ácidos fenólicos (cafeico, cinâmico e *p*-cumárico), isolados ou em associação, na ação da própolis sobre monócitos humanos, foi analisada a produção de citocinas, de H2O2, expressão de marcadores celulares e atividade fungicida dessas células. Foi verificado que a própolis exerce efeito ativador em monócitos humanos; contudo, não foi possível identificar qual(is) componente(s) está(ão) exatamente envolvido(s) nessa ação (Cardoso, 2017).

Buscando comparar a capacidade imunomoduladora de diferentes amostras de própolis, Conti et al. (2015) analisaram amostras de própolis de três países diferentes, Brasil, Cuba e México, e sua ação sobre monócitos humanos. A amostra de própolis brasileira estimulou a produção de TNF-α e IL-10, e a amostra cubana estimulou a produção de TNF-α e inibiu a de IL-10. Em contraste, a amostra

mexicana inibiu a produção de TNF-α e estimulou a de IL-10. Com esse trabalho, os autores puderam concluir que as diferentes atividades dessas amostras se devem às diferentes composições químicas, em virtude da flora local disponível para elaboração de própolis pelas abelhas. Esses achados revelam a importância de se conhecer a fundo a amostra de própolis a ser utilizada, suas fontes vegetais e sua constituição química, pois a expectativa de que diferentes amostras têm sempre a mesma ação nem sempre procede.

Ainda utilizando monócitos humanos nos ensaios de imunomodulação, Santiago et al. (2016) avaliou o efeito de um produto odontológico contendo própolis em associação à clorexidina, em concentrações menores às comercializadas. Os resultados demonstraram que a combinação de própolis e clorexidina pode favorecer o reconhecimento de antígenos por monócitos humanos, ativar a via de sinalização do NF-kB e aumentar a atividade bactericida de monócitos contra *Streptococcus mutans* – um dos principais agentes causadores da cárie –, além de desempenhar papel anti-inflamatório na produção de citocinas, diminuindo TNF-α e aumentando IL-10, o que pode ser benéfico no tratamento de doenças periodontais.

Outra célula do sistema imune amplamente utilizada para o estudo da atividade imunomoduladora são as células dendríticas (DCs), consideradas como apresentadoras de antígeno profissionais. Conti et al. (2016) avaliou o efeito da própolis na maturação e função das células dendríticas humanas. Como resultado desse estudo, a própolis ativou essas células, induzindo a ativação da via de sinalização do NF-kB e a produção de TNF-α, IL-6 e IL-10, inibiu a expressão dos microRNAs hsa-miR-148a e hsa-miR-148b, abolindo o efeito inibitório destes na expressão de HLA-DR e em citocinas pró-inflamatórias, e aumentou a expressão de hsa-miR-155, correlacionado com o

aumento na expressão de TLR-4 e CD86. Esses resultados conjuntos podem ter culminado no aumento da atividade bactericida das DCs contra *S. mutans*.

Em relação à resposta imune humoral, vários autores indicam que a própolis e seus constituintes aumentam a produção de anticorpos utilizando diferentes antígenos. Fischer et al. (2010) obtiveram aumento no título de anticorpos contra herpesvírus suíno do tipo 1 (SuHV-1) quando coadministraram uma fração de extrato metanólico de própolis. Esses autores observaram também aumento da proteção dos animais quando desafiados com SuHV-1. Ferreira et al. (2012) imunizaram camundongos contra parvovírus (CPV) e administraram conjuntamente extrato etanólico de própolis, aumentando significativamente os títulos de anticorpos do tipo IgG contra CPV.

Os dados existentes na literatura sugerem que a própolis possui uma importante capacidade adjuvante em associação a diversos tipos de vacinas (Sforcin et al., 2005; Chu, 2006; Gao et al., 2014; Yang et al., 2015).

Atividade antitumoral

O câncer é uma doença que acomete milhões de pessoas anualmente no mundo, e outras milhões morrem de complicações decorrentes dele. Esse cenário incentivou pesquisas sobre métodos e substâncias para tratamento do câncer, culminando no advento da quimioterapia na segunda metade do século passado. Percebeu-se recentemente que células tumorais eram capazes de desenvolver resistência à quimioterapia, o que dificultava a conclusão do tratamento (Saraswathy; Gong, 2013). Tentando evitar a resistência a fármacos, novas abordagens de tratamento vêm sendo testadas. Uma delas é o uso de produtos naturais, como a própolis.

A própolis por si só possui ação citotóxica sobre células tumorais *in vitro* (Watanabe et al., 2011; Mendonça et al., 2015). Utilizando o extrato hidroalcoólico de própolis em dois tipos de células tumorais de mama (MCF-7 e MDA-MB-231), um grupo chinês obteve resultados interessantes quanto à diminuição da proliferação de células de forma dose-tempo dependente. Também houve diminuição na migração e invasão dessas células, evidenciando a ação antitumoral da própolis (Xuan et al., 2014). Begnini et al. (2014) obtiveram resultados favoráveis quanto à ação antitumoral da própolis, utilizando célula tumoral (linhagem 5637) de bexiga. A própolis acarretou parada da divisão celular e morte das células tumorais e impediu a migração celular. Revisões publicadas em 2016, com o objetivo de abordar o estado da arte sobre as pesquisas com própolis, mencionam que a própolis e seus constituintes apresentam caráter antitumoral graças a mecanismos como citotoxicidade, parada do ciclo celular, efeito antiangiogênico e prevenção de metástases, entre outros (Freires et al., 2016a; Sforcin, 2016).

In vivo, Missima et al. (2010) estudaram a atividade antitumoral da própolis em camundongos portadores de melanoma e submetidos a estresse. Os autores verificaram que a administração de própolis reduziu a área tumoral em relação ao grupo de camundongos estressados não tratados; ademais, a própolis favoreceu a resposta imune celular antitumoral.

Ainda em estudos *in vivo*, pesquisadores induziram câncer renal em camundongos e demonstraram que a utilização da própolis foi benéfica, pois foi capaz de aumentar moléculas antioxidantes (glutationa e superóxido dismutase) e diminuir danos renais e incidência de tumor nos camundongos (Rashid et al., 2013). Pinheiro et al. (2014) induziram câncer de pele em camundongos e trataram os animais com diferentes concentrações de própolis. Apesar

de nenhuma delas diminuir a incidência de tumores, a maior concentração foi capaz de diminuir sua malignidade, reduzindo a capacidade invasiva e o tamanho do tumor, enquanto o grupo controle desenvolveu tumores invasivos, demonstrando assim a ação da própolis no controle do desenvolvimento de tumores de pele.

Analisando as principais propriedades biológicas da própolis sobre células tumorais *in vivo*, verificou-se que esse apiterápico é citotóxico, evita o crescimento de novos vasos sanguíneos na região do tumor e afeta o ambiente circundante, além de ser possível associá-lo à quimioterapia para melhorar a resposta do paciente ao tratamento (Chan et al., 2013). Corroborando os achados anteriores, Patel (2016) listou pesquisas e avanços no campo da oncologia, utilizando a própolis como tratamento auxiliar de quimioterápicos tradicionais. A vantagem desse uso associado é que o apiterápico pode reduzir efeitos colaterais ou aumentar a eficácia da quimioterapia, promovendo um quadro clínico melhor. Esses resultados indicam que a própolis pode ser utilizada como complementar à medicina tradicional.

6
Os produtos das abelhas apresentam efeitos colaterais?

Muitos produtos naturais apresentam substâncias que podem desencadear efeitos adversos provocados por seus próprios constituintes ou pela presença de contaminantes. Por isso, sua aplicação exige rigoroso controle de qualidade.

A geoprópolis tem sido utilizada empiricamente no tratamento de doenças respiratórias e do trato digestivo (Freitas et al., 2008). Porém, pouco se sabe de possíveis efeitos colaterais após administração de própolis ou geoprópolis produzidas por abelhas sem ferrão.

Araújo et al. (2011) investigaram a toxicidade aguda ou subcrônica da própolis produzida por *Scaptotrigona* aff. *postica* e da geoprópolis produzida por *Melipona fasciculata*, avaliando parâmetros hematológicos, bioquímicos e histopatológicos em camundongos machos e fêmeas, por um período de catorze e quinze dias.

No ensaio de toxicidade aguda, a administração de própolis apresentou redução na concentração sérica de alanina transaminase e fosfatase alcalina, e o subcrônico reduziu a concentração de aspartato transaminase. Os resultados demonstraram que a própolis teve efeito hepatoprotetor

em todos os grupos experimentais. Em ambos os ensaios, não houve morte dos animais ou alteração na ingestão de ração e água.

O tratamento com própolis também não produziu alterações hematológicas nem efeitos nefrotóxicos em nenhum dos grupos. Os dados permitiram concluir que o extrato de própolis não apresenta toxicidade quando utilizado por via oral, mesmo em altas doses ou em tratamentos subcrônicos. A análise toxicológica da geoprópolis indicou que o produto também não causou a morte dos animais. No entanto, ocorreram algumas alterações bioquímicas sem comprometimento renal após ambos os tratamentos com geoprópolis. Nos ensaios hematológicos, nenhuma alteração foi encontrada, sugerindo que a geoprópolis praticamente não apresentou toxicidade a esses animais.

Libério et al. (2011) avaliaram a toxicidade de um gel preparado com geoprópolis produzida por *Melipona fasciculata* Smith, a partir da determinação de sua concentração bactericida mínima. Camundongos receberam esse gel na cavidade oral por um minuto e por quatro dias consecutivos. Após sete dias do tratamento, o sangue foi coletado e análises bioquímicas foram realizadas. Por um lado, não houve alteração na concentração de cálcio, albumina e glicose. Por outro, houve aumento na concentração de ureia e redução na concentração de colesterol e triglicérides.

Quanto à própolis, Burdock (1998) relatou a ausência de toxicidade, mencionando que a dose letal desse produto apícola capaz de matar 50% da população de animais testados (DL50) variou de 2,0 a 7,3 g/kg em camundongos. O autor sugeriu também que a concentração segura para uso humano seria 1,4 mg/kg/dia ou aproximadamente 70 mg/dia. Contudo, para a geoprópolis ainda não foi estabelecida dosagem segura para uso humano.

Dados recentes corroboram pesquisas anteriores. Rocha et al. (2013) investigaram a segurança e

eficiência do uso do extrato aquoso de própolis. Os resultados demonstraram que o extrato aquoso possui propriedades biológicas, como ação antioxidante e bactericida, melhores que o extrato etanólico, e segurança para seu uso já que os ensaios *in vitro* de citotoxicidade não apresentaram diminuição do número de células viáveis. Os ensaios *in vivo* para genotoxicidade não apresentaram nenhum dano em todas as concentrações testadas e nem alterações comportamentais e fisiológicas durante os sete dias de experimento.

Lopez et al. (2015), entretanto, estabeleceram o patamar de segurança do uso de própolis vermelha do Nordeste brasileiro. Os resultados demonstraram que o produto possui citotoxicidade sobre duas linhagens – uma humana (HaCaT) e outra de camundongo (BALB/c 3T3) – após 24 horas de incubação com concentrações acima de 50 µg/mL.

Da Silva et al. (2015) investigaram o efeito de extrato de própolis vermelha brasileira administrado em ratos por via oral e avaliaram parâmetros de toxicidade aguda e subaguda. Os resultados indicaram que não houve efeito letal, embora sinais de toxicidade tenham sido observados. Os autores sugerem que a composição química da própolis é capaz de interferir significativamente na resposta biológica, indicando cuidado na administração subaguda de doses acima de 100 mg/kg.

Outros autores sugeriram que a própolis não provoca efeitos colaterais após administração a curto ou longo prazo, em diferentes concentrações e tipos de extrato, em ratos (Kaneeda; Nishina, 1994; Sforcin et al., 1995; Sforcin et al., 2002b; Mani et al., 2006; Mani et al., 2008) e peixes (Cuesta et al., 2005).

Embora raros, foram relatados casos de alergia à própolis e dermatite de contato, principalmente em apicultores (Callejo et al., 2001; Rudeschko et al., 2004; Gulbahar

et al., 2005), fenômeno que contrasta com a alergia ao mel, bastante comum por causa de alérgenos derivados de flores.

Toreti et al. (2013) descreveram que a própolis apresenta muitas propriedades farmacológicas e baixa toxicidade, sugerindo que seu uso, além de seguro, é menos tóxico que muitos medicamentos sintéticos. Produtos naturais, entretanto, não garantem consumo seguro: é sempre necessária a realização de controle de qualidade e de ensaios toxicológicos pré-clínicos, além de estudos sobre interação da própolis com medicamentos para avaliar se ela não anula a ação de fármacos.

7
Uso de produtos disponíveis comercialmente contendo própolis e geoprópolis

Nos dias atuais, há grande interesse e aceitação de produtos apícolas pelas inúmeras propriedades terapêuticas que oferecem. A apiterapia, por exemplo, utiliza geleia real, pólen, mel, apitoxina e própolis para tratar e prevenir diversas enfermidades.

As civilizações antigas (grega, romana, chinesa, persa, hindu e egípcia) descreveram as propriedades terapêuticas desses produtos há milhares de anos, o que torna fascinante a origem de seu uso humano como alimento, profilaxia e cura. Essas civilizações relatavam inúmeras formulações feitas com mel, própolis, larvas e abelhas moídas para tratamento ou prevenção de doenças e cicatrização de feridas (Schneidewind et al., 1975 apud Lacerda et al., 2011). Textos da civilização hebraica, como a Bíblia, salientam as propriedades curativas do mel e da própolis, conhecida como "o bálsamo de Gileade". No Egito antigo, muitas doenças foram tratadas com um unguento (pomada mais líquida ou em forma de papa) feito com veneno de abelhas (apitoxina). Hipócrates, considerado o pai da medicina, relatou ter-se autoexposto a picadas de abelhas. Na Roma antiga, o filósofo Cláudio Galeno e

o imperador Carlos Magno se submeteram a igual tratamento nas articulações para tratar a artrite (Beck, 1997).

O crescente interesse por produtos apícolas, atraiu a atenção da indústria farmacêutica. No início do século XIX, a própolis foi descrita e estudada pelo farmacêutico e químico francês Louis-Nicolas Vauquelin, que descreveu esse produto como benéfico para a medicina humana e animal (Kuropatnicki et al., 2013).

China, Brasil, Estados Unidos, Austrália e Uruguai destacaram-se como grandes produtores de própolis (Spethmamm, 2004). Em 2012, a própolis brasileira ganhou destaque no mundo inteiro, com produção estimada em cem toneladas anuais. No Japão, cerca de 92% de própolis bruta utilizada nos últimos anos foi de origem brasileira (Machado et al., 2012b). O Brasil exporta para todos os continentes e atende clientes com as mais variadas exigências e necessidades. O que desperta o grande interesse pela própolis brasileira é a existência de diferentes amostras oriundas da diversidade da flora encontrada aqui.

Um estudo sobre própolis e segurança alimentar e nutricional revelou que o Brasil ocupava a terceira posição mundial em produção de própolis em 2011. As condições climáticas e geográficas e as características da vegetação são os principais pontos favoráveis desse sistema de produção. Segundo o estudo, a própolis brasileira pode ser classificada em treze tipos, incluindo a "verde" e a "vermelha" (Lacerda et al., 2011).

A própolis brasileira mais conhecida é a chamada própolis "verde", cuja principal fonte vegetal é a *Baccharis dracunculifolia* (alecrim-do-campo), muito encontrada em São Paulo e Minas Gerais. Trata-se da própolis brasileira mais cobiçada pelo mercado internacional para produção de medicamentos. Várias linhas de pesquisa com esse tipo de própolis são conduzidas no Brasil e no exterior, sobretudo estudos para prevenção e tratamento do câncer.

A própolis "vermelha" é originada de *Dalbergia ecastophyllum* (conhecida como "marmeleiro da praia"), vegetação encontrada sobretudo nos manguezais dos estados da Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia. O que difere essa própolis de outras amostras é a presença de isoflavona, componente natural amplamente aplicado nas indústrias farmacêutica e alimentícia. Na área científica, estuda-se as atividades dessa amostra contra alguns vírus (principalmente o HIV) e o câncer.

Na tradição popular, a própolis é empregada para tratar infecções urinárias, inflamações, infecções de garganta, mau hálito, úlceras, doenças do coração, diabetes e até mesmo câncer (Dobrowolski et al., 1991; Pereira et al., 2002).

Em formulações farmacêuticas, ela é comercializada em cápsulas, extratos, pó, enxaguatório bucal, *spray* bucal, pastilhas, xaropes, comprimidos, entre outras (Soares et al., 2006). Também é empregada em cosméticos: condicionador, xampu, sabonete, protetor solar, gel pós-barba, pomadas para cabelo, além de cremes faciais e corporais. Na indústria alimentícia, é recomendada como alimento funcional, disponível no mercado brasileiro na forma de balas, chás, entre outras (Alencar et al., 2005). Todos esses produtos podem ser facilmente adquiridos em farmácias, estabelecimentos de produtos naturais e lojas virtuais. Encontram-se também disponíveis extratos de própolis combinados com outros produtos –como menta, gengibre, guaco e, sobretudo, mel – para tratar infecções do trato respiratório.

Sites e bulas recomendam, de modo variado, o uso da própolis (Tabela 1). Apesar de encontrarmos apenas um produto comercial à base de geoprópolis (item 11), ela apresenta-se como potencial candidata para geração de renda sustentável no Brasil, sobretudo no estado do Maranhão, que incluiu apicultura e meliponicultura como atividades produtivas da região (BNB, 2001).

Tabela 1 – Alguns produtos formulados com própolis e geoprópolis e informações sobre tipo de extrato, indicações e recomendações de uso*

Produto	Tipo de extrato	Indicação	Recomendação de uso
1	Alcóolico (30%) ou aquoso	Dor de garganta, aftas, faringites e dor de dente	Bochechar ou gargarejar 45-50 gotas diluídas em meio copo de água com uma pitada de sal grosso, quatro vezes ao dia
		Herpes, micoses, frieiras e feridas	Pingar algumas gotas na área afetada
		Gripes, resfriados, bronquites, sinusite, úlceras, gastrite e infecções intestinais	Consumir 25-30 gotas diluídas em suco, água ou leite, três vezes ao dia
		Sinusite e congestão nasal	Diluir 5 ml em um copo de água fervente e inalar
2	Alcóolico (30%) ou aquoso (própolis verde)	Preventivo e curativo de gripes e resfriados, cicatrizante de queimaduras, machucados, aftas e frieiras	Consumir 20-25 gotas, quatro vezes ao dia
3	–	Úlceras, duodenite, aftas, amigdalites, hipertensão, giárdia, viroses, produção de anticorpos	Consumir 20 gotas diluídas em água, chá, leite ou suco três vezes ao dia
		Prevenção de doenças e fortalecimento do sistema imunológico	10-15 gotas diariamente
4	Concentrado	Afta, gengivite, amigdalite e faringite	Bochecho
5	Alcóolico (20%)	–	Pulverizar na boca quatro vezes ao dia (sem restrição quanto ao aumento da dose)

Produto	Tipo de extrato	Indicação	Recomendação de uso
6	Alcóolico (30%)	Afta, gengivite, amigdalite, laringite, bronquite, estomatite, faringite, frieira, micose, verrugas e lesões cutâneas	–
7	Diluído em água	–	Consumir 15 ml, puro ou diluído em água, leite ou chá, três vezes ao dia
8	Alcóolico (própolis verde)	Anti-inflamatório, antibiótico e bactericida	Consumir 1 colher de chá (trinta gotas) diluída em água, leite ou suco
9	Diluído em água (*spray* ou gotas) (40mg/ml)	Resfriados comuns, sinusite, rinite e descongestionante nasal	Meio conta-gotas em cada narina de uma a três vezes ao dia
10	Diluído em água (gotas)	Resfriados, sinusite, rinite e descongestionante nasal	–
11	Geoprópolis de mandaçaia (20ml)	Seu uso como complemento alimentar garante maior proteção contra diversas doenças, além de atuar como terápico	–

* Recomendações de diferentes fabricantes nas bulas de produtos comercialmente disponíveis. Para evitar citar a fonte dos produtos, os exemplos utilizados foram numerados de 1 a 11.

Observa-se que não há padrão para o preparo de produtos à base de própolis, com extratos alcoólicos e aquosos comercializados para o mesmo fim. Conforme dito anteriormente, a mudança de solvente altera a composição química do extrato e, como consequência, a solução apresenta propriedades biológicas semelhantes ou não. Sobre diferenças de extratos, será que a mesma dose de extratos alcoólicos e aquosos (itens 1 e 2 da Tabela 1) propiciam o mesmo resultado? Outro ponto importante: nas instruções das bulas, a maioria dos extratos de própolis disponíveis no comércio não informa qual tipo de própolis foi utilizada. Será que tipos diferentes de própolis têm atividades tão semelhantes a ponto de se recomendar a mesma dose e modo de uso?

Nas recomendações para uso da própolis, muitos produtos comerciais destacam o "milagre" que o produto oferece: o mesmo extrato, na mesma concentração e com o mesmo solvente é indicado para múltiplas enfermidades. Se o produto tivesse esse poder, teríamos tantos pesquisadores empenhados em estudar e desvendar o potencial da própolis e padronizar quimicamente um extrato e suas atividades?

O potencial da própolis para tratamento de inúmeras enfermidades e desenvolvimento de novas drogas é evidente, mas é preciso considerar e avaliar diversos fatores: procedência da amostra, origem geográfica e fontes vegetais, formulação e tipo de solvente utilizado, finalidade de aplicação, uso interno ou externo, quantidade e periodicidade de ingestão e tempo de uso.

Percebe-se que pesquisas sobre própolis avançaram – e muito –, mas ainda há aspectos a serem explorados, química e biologicamente, e também quanto à padronização desses estudos, para melhor aproveitamento desse produto.

8
Combinação de produtos das abelhas com medicamentos: uma nova estratégia terapêutica?

Nos últimos anos, tem sido estudado o efeito da combinação de própolis ou geoprópolis com alguns medicamentos, como antibióticos, produtos odontológicos, e quimioterápicos.

Essa abordagem é interessante, pois extratos de produtos naturais contêm diferentes componentes e é difícil esperar a mesma atuação de um medicamento. Alguns extratos apresentam compostos majoritários, mas muitas vezes os constituintes aparecem em pequena porcentagem, e o resultado é obtido por somatória ou sinergismo entre alguns deles. Os medicamentos, por sua vez, possuem princípio ativo ou composto isolado, o que torna a ação mais eficaz que a de um extrato.

E se adicionarmos um produto natural a uma menor concentração de um medicamento, será que obteríamos o mesmo resultado, sem os efeitos colaterais que alguns medicamentos apresentam?

Foi relatado que, muitas vezes, diminuindo-se a concentração de antibióticos e incluindo a própolis no tratamento, a ação contra bactérias é melhor do que a do antibiótico isolado. Essa atividade sinérgica apresenta-se

como alternativa terapêutica no uso de antibióticos, principalmente os que atuam na parede bacteriana ou no ribossomo (Orsi et al., 2012a; 2012b).

Ercan et al. (2015) realizaram estudo comparativo entre enxaguatório bucal à base de própolis e goma de mascar com própolis como princípio ativo. Ambas as formulações apresentaram redução de placa bacteriana e inflamação, porém o enxaguatório revelou atividade mais eficaz. Esse estudo, além de demonstrar o potencial da própolis em novas formulações, evidenciou o caráter anti-inflamatório da própolis.

Nosso grupo de pesquisa verificou que, em indivíduos que utilizaram essas soluções por catorze dias consecutivos, a combinação de própolis com metade da concentração de clorexidina pode ser tão eficiente no controle da placa bacteriana quanto a clorexidina usada isoladamente (Piana; Sforcin, 2015). A clorexidina é atualmente o antimicrobiano mais utilizado pela indústria de dentifrícios, por ser o mais efetivo contra micro-organismos gram-positivos atuantes nos processos cariosos, como os S*treptococcus mutans*. Seu uso contínuo, entretanto, é restrito, por causa de efeitos colaterais, como descamação da mucosa, alteração do paladar, formação de cálculo supragengival e pigmentação de dentes, língua e restaurações de resina (Libério et al., 2009).

Além da prevenção e tratamento da cárie, a própolis pode ser empregada em casos de gengivite e sangramento na cavidade bucal, quando ocorre a migração de monócitos para o foco inflamatório. Contudo, há poucos dados na literatura sobre a ação imunomoduladora da própolis em células humanas, mais especificamente sobre a ação de monócitos contra bactérias cariogênicas. Santiago et al. (2016) avaliou *in vitro* o produto odontológico contendo própolis e elaborado por Piana e Sforcin (2015). O produto apresentou-se palatável e livre de contaminantes, além de

inibir o crescimento de *S. mutans*. Ele também favoreceu o reconhecimento de antígenos por monócitos, ativou a via de sinalização do NF-kB e aumentou a atividade bactericida de monócitos humanos contra *S. mutans.* Ademais, o produto também desempenhou papel anti-inflamatório com produção de citocinas. Esses resultados podem trazer benefícios ao tratamento de doenças periodontais.

Essa associação da própolis com antissépticos bucais parece vantajosa, pois reduz a concentração de clorexidina e inclui na formulação a própolis, produto natural com inúmeras propriedades farmacológicas e sem efeitos adversos (Burdock, 1998; Sforcin et al., 2002b; Mani et al., 2006). Esses resultados são promissores e uma patente foi depositada em 2015.

Também investigamos, em ensaios *in vitro*, o possível sinergismo entre própolis e quimioterápicos utilizados clinicamente no tratamento de osteossarcoma em cães. A carboplatina apresentou os melhores resultados em termos de citotoxicidade e eficiência se comparada à doxorrubicina e ao metotrexato. Quando testamos a ação em conjunto da própolis com esses quimioterápicos, obtivemos resultados positivos: a interação da própolis com a carboplatina apresentou resultados melhores do que a mesma concentração da droga testada isoladamente. O mesmo resultado não foi observado com a doxorrubicina e o metotrexato. Em busca de resultados mais refinados, realizamos experimentos adicionais aos propostos inicialmente, para investigar o mecanismo de ação da associação "própolis + carboplatina", por meio de citometria de fluxo. Após incubação com a associação nas concentrações em que houve sinergismo, verificamos que o principal mecanismo de morte celular é a indução de apoptose. Esses resultados são relevantes por indicarem um possível novo tratamento para o osteossarcoma, que seja menos agressivo, mais específico e possa alcançar resultados mais

satisfatórios *in vivo*. Este produto odontológico contendo própolis foi patenteado em 2015.

Em 2016, finalizamos projeto sobre ação antiproliferativa e citotóxica da geoprópolis isolada ou associada à carboplatina, doxorrubicina e metotrexato, contra células de carcinoma epidermoide de laringe humana (células HEp-2). A combinação entre geoprópolis e doxorrubicina demonstrou efeito inibitório significativo sobre as células HEp-2 mediado por indução de apoptose. Os resultados indicaram o potencial dessa associação, o que merece futuras investigações, em busca de novas perspectivas terapêuticas no tratamento antineoplásico (Bartolomeu et al., 2016).

Dando continuidade ao trabalho de Bartolomeu et al. (2016), tivemos o interesse de avaliar se a combinação entre geoprópolis e doxorrubicina, que destruiu células tumorais, destruiria células envolvidas na imunidade. Além disso, avaliamos a possível ação imunomoduladora sobre monócitos humanos, pois a quimioterapia é sistêmica e essas células circulam no sangue periférico (Oliveira et al., 2016). A combinação não apresentou toxicidade sobre os monócitos e favoreceu a ação dessas células. Nossos dados sugerem que a combinação de doxorrubicina com geoprópolis apresenta implicações clínicas, uma vez que concentrações menores de doxorrubicina poderiam ser utilizadas no tratamento de pacientes oncológicos. A introdução desse produto natural nesse tipo de terapia merece ser melhor investigado *in vitro* e *in vivo*, com animais de experimentação, para futuros ensaios clínicos.

Considerações finais

Nos últimos anos, cresceu o número de publicações sobre a geoprópolis, com realização de monografias, dissertações e teses sobre o produto. Contudo, muito ainda pode ser explorado quanto a composição química e propriedades biológicas da geoprópolis, pois há menos dados publicados sobre isso se compararmos aos estudos dedicados à própolis produzida por abelhas africanizadas.

Embora comprovações científicas evidenciem segurança e eficácia do uso da própolis e da geoprópolis para a saúde humana, há necessidade de mais investigações e ensaios clínicos sobre as diversas propriedades biológicas desses produtos.

A meliponicultura e a apicultura oferecem oportunidades de trabalho e de pesquisa a diversas pessoas e contribuem para o desenvolvimento sustentável e a conservação do meio ambiente. Embora muitas pesquisas ainda sejam necessárias, os grandes avanços obtidos nessa área nos estimulam a investigar e conhecer ainda mais o potencial da própolis e da geoprópolis, heranças das abelhas.

Referências

ABREU, B. V. B. *Prospecção química de geoprópolis de* Melipona fasciculata *Smith*. São Luís, 2011. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão.

ALDAY-PROVENCIO, S.; DIAZ, G.; RASCON, L.; et al. Sonoran propolis and some of its chemical constituents inhibit in vitro growth of *Giardia lamblia* trophozoites. *Planta Medica*, v.9, p.742-7, 2015.

ALENCAR, S. M.; AGUIAR, C. L.; GUZMÁN, J. P. et al. Composição química de *Baccharis dracunculifolia*. *Ciência Rural*, v.35, p.909-15, 2005.

ARAÚJO, M. J. A. M. *Geoprópolis de* Melipona fasciculata *SMITH: ações citotóxica, imunomoduladora, antibacteriana e antifúngica.* Botucatu, 2013. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Patologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

_____; BÚFALO, M. C.; CONTI, B. J. et al. The chemical composition and pharmacological activities of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* Smith in Northeast Brazil. *Journal of Molecular Pathophysiology*, v.4, p.12-20, 2015.

_____; MATTAR, N. S.; REIS, A. S.et al. Pharmacognostic and acute toxicological evaluation of *Scaptotrigona* aff.

postica propolis extract in pre-clinical assays. *Natural Product Research*, v.25, p.1037-46, 2011.

_____; DUTRA, R. P.; COSTA, G. C.et al. Efeito do tratamento com própolis de *Scaptotrigona* aff. *postica* sobre o desenvolvimento do tumor de Ehrlich em camundongos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.20, p.580-7, 2010.

ASSUNÇÃO, A. K. M. *Efeito antitumoral do tratamento com extrato hidroalcoólico de geoprópolis de* Melipona fasciculata *Smith em modelo experimental de tumor de Ehrlich*. São Luís, 2011. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão.

AUFFRAY, C.; SIEWEKE, M. H.; GEISSMANN, F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annual Review of Immunnology*, v.27, p.669-92, 2009.

BACHIEGA, T. F.; ORSATTI, C. L.; PAGLIARONE, A. C. et al. The effects of propolis and its isolated compounds on cytokine production by murine macrophages. *Phytotheraphy Research*, v.26, p.1308–13, 2012.

BADAMI S.; MOORKOTH S.; RAI S.R. et al. Antioxidant activity of *Caesalpinia sappan* heartwood. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.26, p.1534-1537, 2003.

BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology*, v.100, p.114-7, 2005a.

_____. Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v.2, p.29-32, 2005b.

_____; BOUDOUROVA-KRASTEVA, G.; POPOV, S. et al. Seasonal variations in essential oil from Brazilian propolis. *Journal of Essential Oil Research*, v.10, p.693-6, 1998a.

_____; BOUDOUROVA-KRASTEVA, G.; POPOV, S. et al. Seasonal variations of the chemical composition of Brazilian propolis. *Apidologie*, v.29, p.361-7, 1998b.

_____; CASTRO, S. L.; MARCUCCI, M. C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, v.31, p.3-15, 2000.

_____; CHRISTOV, R.; MARCUCCI, C. et al. Constituents of Brazilian geopropolis. *Zeitschrift fur Naturforschung*, v.53, p.402-6, 1998c.

_____; DYULGEROV, A.; POPOV, S.et al. Propolis produced in Bulgaria and Mongolia phenolic compounds and plant origin. *Apidologie*, v.23, p.79-85, 1992.

_____; POPOVA, M. Propolis of stingless bees: a promising source of biologically active compounds. *Pharmacognosy Reviews*, v.1, p.88-92, 2007.

BARTOLOMEU, A. R.; FRIÓN-HERRERA, Y.; MATSUMOTO, L. S. et al. Combinatorial effects of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* Smith with anticancer drugs against human laryngeal epidermoid carcinoma (HEp-2) cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.81, p.48-55, 2016.

BASTOS, E. M. A. F. *Origem botânica e indicadores de qualidade da própolis verde produzida no estado de Minas Gerais, Brasil*. Ribeirão Preto, 2001. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras, Universidade de São Paulo.

BECK, B. F. *The bible of bee venom therapy: bee venom, its nature, and its effect on arthritic and rheumatoid conditions*. Silver Spring: Health Resources Press, 1997.

BEGNINI, K. R.; de LEON, P. M. M.; THUROW, H. et al. Brazilian red propolis induces apoptosis-like cell death and decreases migration potential in bladder cancer cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2014, p.1-13, 2014.

BNB 2001. *Diversificação da produção apícola*. Palestra proferida no lançamento do programa de desenvolvimento da apicultura do Estado do Maranhão. Banco do Nordeste, São Luís, Brasil.

BORGES, K. S.; BRASSESCO, M. S.; SCRIDELI, C.A. et al. Antiproliferative effects of Tubi-bee propolis in glioblastoma cell lines. *Genetics and Molecular Biology*, v.34, p.310-4, 2011.

BOSCO, S. M. G.; BAGAGLI, E.; ARAÚJO JR.et al. Human pythiosis, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v.11, p.715-8, 2005.

BOUDOUROVA-KRASTEVA, G.; BANKOVA, V.; SFORCIN, J. M. et al. Phenolics from Brazilian propolis. *Zeitschrift für Naturforschung*, v.52c, p.676-9, 1997.

BÚFALO, M. C.; FIGUEREDO, A. A.; DE SOUSA, J. P. et al. Anti-poliovirus activity of *Baccharis dracunculifolia* and propolis by cell viability determination and real-time PCR. *Journal of Applied Microbiology*, v.107, p.1669-80, 2009.

_____; BORDON-GRACIANI, A. P.; CONTI, B. J. et al. The immunomodulatory effect of propolis on receptors expression, cytokine production and fungicidal activity of human monocytes. *Jornal of Pharmacy and Pharmacology*, v.66, p.1497-504, 2014.

_____; FERREIRA, I.; COSTA, G. et al. Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF-κB and MAPK activation in macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, v.149, p.84-92, 2013.

______; SFORCIN, J.M. The modulatory effects of caffeic acid on human monocytes and its involvement in propolis action. Jornal of Pharmacy and Pharmacology, v.67, p.740-5, 2015.

BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, v.36, p.347-63, 1998.

CALLEJO, A.; ARMENTIA, A.; LOMBARDERO, M. et al. Propolis, a new bee-related allergen. Allergy, v.56, p.579, 2001.

CAMPOS, J. F.; DOS SANTOS, U. P.; DA ROCHA, P. S. et al. Antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, and cytotoxic activities of propolis from the stingless bee *Tetragonisca fiebrigi* (Jataí). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2015, p.1-11, 2015.

_____; DOS SANTOS, U. P.; MACORINI, L. F. B. et al. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis from *Melipona orbignyi* (Hymenoptera, Apidae). Food and Chemical Toxicology, v.65, p.374-80, 2014.

CARDOSO, E. O.; CONTI, B. J.; SANTIAGO, K. B.; CONTE, F. L.; OLIVEIRA, L. P. G.; HERNANDES, R. T.; GOLIM, M. A.; SFORCIN, J. M. Phenolic compounds alone or in combination may be involved in propolis effects

on human monocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.69, p.99-108, 2017.

CARVALHO, R. M. A.; MARTINS, C. F.; MOURÃO, J. S. Meliponiculture in Quilombola communities of Ipiranga and Gurugi, Paraíba State, Brazil: an ethnoecological approach. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v.10, p.1-12, 2014.

CHAN, G. C. F.; CHEUNG, K. W.; SZE, D. M. Y. The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v.44, p.262-73, 2013.

CHOUDHARI, M. K.; HAGHNIAZ, R.; RAJWADE, J. M. et al. Anticancer activity of Indian stingless bee propolis: an *in vitro* study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2013, p.1-10, 2013.

CHU, W. H. Adjuvant effect of propolis on immunization by inactivated *Aeromonas hydrophila* in carp (*Carassius auratus gibelio*). *Fish Shelfish Immunology*, v.21, p.113-7, 2006.

CINEGAGLIA, N. C.; BERSANO, P. R. O.; ARAÚJO, M. J. A. M. et al. Anticancer effects of geopropolis produced by stingless bees on canine osteosarcoma cells in vitro. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2013, p.1-6, 2013.

COELHO, G. R.; MENDONCA, R. Z.; VILAR, K. S. et al. Antiviral action of hydromethanolic extract of geopropolis from *Scaptotrigona postica* against antiherpes simplex virus (HSV-1). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2015, p.1-10, 2015.

CONTI, B. J. BÚFALO, M. C.; GOLIM, M. A. et al. Cinnamic acid is partially involved in propolis immunomodulatory action on human monocytes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2013, p.1-7, 2013.

CONTI, B. J. SANTIAGO, K. B.; BÚFALO, M. C. et al. Modulatory effects of propolis samples from Latin America (Brazil, Cuba and Mexico) on cytokine production by human monocytes. *Jornal of Pharmacy and Pharmacology*, v.67, p.1431-8, 2015.

CONTI, B. J.; SANTIAGO, K. B.; CARDOSO, E. O.; FREIRE, P. P.; CARVALHO, R. F.; GOLIM, M. A.;

SFORCIN, J. M. Propolis modulates miRNAs involved in TLR-4 pathway, NF-KB activation, cytokine production and in the bactericidal activity of human dendritic cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.68, p.1604-1612, 2016.

CUESTA, A.; RODRÍGUEZ, A.; ESTEBAN, M. A. et al. *In vivo* effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses. *Fish & Shelfish Immunology*, v.18, p.71-80, 2005.

CUNHA, B. A. Antibiotic side effects. *Medical Clinics of North America*, v.85, p.149-85, 2001.

CUNHA, I. B. S.; SAWAYA, A. C. H. F.; CAETANO, F. M. et al. Factors that influence the yield and composition of Brazilian propolis extracts. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.15, p.964-70, 2004.

CUNHA, M. S.; DUTRAS, R. P.; BATISTA, M. C. A. et al. Padronização de extrativos de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (tíuba). *Cadernos de Pesquisa – UFMA*, v. 6, p.31-8, 2009.

DA CUNHA, M. G.; FRANCHIN, M.; DE CARVALHO GALVÃO, L. C. et al. Antimicrobial and antiproliferative activities of stingless bee *Melipona scutellaris* geopropolis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v.13, p.1-9, 2013a.

______; FRANCHIN, M.; GALVÃO, L. C. et al. Apolar bioactive fraction of *Melipona scutellaris* geopropolis on *Streptococcus mutans* biofilm. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, v.2013, p.1-7, 2013b.

______; ROSALEN, P. L.; FRANCHIN, M. et al. Antiproliferative constituents of geopropolis from the bee *Melipona scutellaris*. *Planta Medica*, v.82, p.190-4, 2016.

DA SILVA, R. O.; ANDRADE, V. M.; BULLÉ RÊGO, E. S. et al. Acute and sub-acute oral toxicity of Brazilian red própolis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v.170. p.66-71, 2015.

DE CASTRO, S. L. Propolis: biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee-product. *Annual Review of Biomedical Sciences*, v.3, p.49-83, 2001.

DE FARIAS, J. H. C.; REIS, A. S.; ARAÚJO, M. A. R. et al. Effects of stingless bee propolis on experimental asthma. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2014, p.1-8, 2014.

DE SOUZA, S. A.; CAMARA, C. A.; SILVA, E. M. S. et al. Composition and antioxidant activity of geopropolis collected by *Melipona subnitida* (jandaíra) bees. *Evidence--Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2013, p.1-5, 2013.

DOS SANTOS, G. M.; ANTONINI, Y. The traditional knowledge on stingless bees (Apidae: Meliponina) used by the Enawene-Nawe tribe in western Brazil. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v.4, p.1-9, 2008.

DOBROWOLSKI, J. W.; VOHORA, S. B.; SHARMA, K. et al. Antibacterial, antifungal, antiamoebic, antiinflamatory and antipyretic studies on propolis bee products. *Journal of Ethnopharmacology*, v.35, p.77-82, 1991.

DUAILIBE, S. A. C.; GONÇALVES, A. G.; AHID, F. J. M. Effect of propolis extract on *Streptococcus mutans* counts *in vivo*. *Journal of Applied Oral Science*, v.15, p.420-3, 2007.

DUTRA, R. P.; NOGUEIRA, A. M. C.; MARQUES, R. R. O. et al. Avaliação farmacognóstica de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith da Baixada Maranhense, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.18, p.557-62, 2008.

______; ABREU, B. V.; CUNHA, M. S. et al. Phenolic acids, hydrolyzable tannins, and antioxidant activity of geopropolis from the stingless bee *Melipona fasciculata* Smith. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.62, p.2549-57, 2014.

EL-AIDY, W. K.; EBEID, A. A.; SALLAM, A. E. M. et al. Evalution of propolis, honey, and joyal jelly in amelioration of peripheral blood leukocytes and lung inflammation in mouse on albumin-induced asthma model. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v.22, p.780-8, 2015.

ERCAN, N.; ERDEMIR, E. O., OZKAN, S. Y. et al. The comparative effect of propolis in two different vehicles: mouthwash and chewing-gum on plaque accumulation and gingival inflammation. *European Journal of Dentistry*, v.9, p.272-6, 2015.

FARNESI, A. P.; AQUINO-FERREIRA, R.; DE JONG, D. et al. Effects of stingless bee and honey bee propolis on four species of bacteria. *Genetics and Molecular Research*, v.8, p.635-40, 2009.

FERNANDES JR., A.; LEOMIL, L.; FERNANDES, A. A. H. et al. The antibacterial activity of propolis produced by *Apis mellifera* L. and Brazilian stingless bees. *The Journal of Venomous Animals and Toxins*, v.7, p.173-82, 2001.

FERREIRA, L. N.; FINGER, P. F.; CASTRO, C. C. et al. Effect of the ethanolic extract from green propolis on production of antibodies after immunization against canine parvovirus (CPV) and canine coronavirus (CCoV). *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.49, p.116-21, 2012.

FIORDALISI, S. A. L.; HONORATO, L. A.; LOIKO, M. R. et al. The effects of Brazilian propolis on etiological agents of mastitis and the viability of bovine mammary gland explants. *Journal of Dairy Science*, v.99, p.2308-18, 2016.

FISCHER, G.; PAULINO, N.; MARCUCCI, M. C. et al. Green propolis phenolic compounds act as vaccine adjuvants, improving humoral and cellular responses in mice inoculated with inactivated vaccines. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.105, p.908-13, 2010.

FRANCHIN M.; DA CUNHA M. G.; DENNY C. et al. Geopropolis from *Melipona scutellaris* decreases the mechanical inflammatory hypernociception by inhibiting the production of IL-1β and TNF-α. *Journal of Ethnopharmacology*, v.143, p.709-15, 2012.

_____; DA CUNHA, M. G.; DENNY, C.; NAPIMOGA, M. H. et al. Bioactive fraction of geopropolis from *Melipona scutellaris* decreases neutrophils migration in the inflammatory process: involvement of nitric oxide pathway. *Evidence--Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2013, p.1-9, 2013.

FREIRES, I. A.; ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P. L. A pharmacological perspective on the use of Brazilian red propolis and its isolated compounds against human diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.110, p.267-9, 2016a.

_____; QUEIROZ, V. C.; FURLETTI, V. F. et al. Chemical composition and antifungal potential of Brazilian propolis against *Candida spp. Journal de Mycologie Médicale*, v.26, p.122-32, 2016b.

FREITAS, B. M. Meliponíneos. In: *A vida das abelhas*. Fortaleza: Craveiro e Craveiro, 1999. (Livro em CD-ROM.)

FREITAS, M. O.; PONTE, F. A. F.; LIMA, M. A. S. et al. Flavonoids and triterpenes from the nest of the stingless bee *Trigona spinipes*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.19, p.532-5, 2008.

GAO, W.; WU, J.; WEI, J. et al. Brazilian green propolis improves immune function in aged mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, v.55, p.7-10, 2014.

GHISALBERTI, E. L. Propolis: a review. *Bee World*, v.60, p.59-84, 1979.

GOMES, V. A. *Estudo da atividade farmacológica do extrato hidroalcoólico de geoprópolis de tiúba*. São Luís, 2005. Monografia (Graduação) – Graduação em Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão.

GRESSLER, L. T.; DA SILVA, A. S.; MACHADO, G. et al. Susceptibility of *Trypanosoma evansi* to propolis extract *in vitro* and in experimentally infected rats. *Research in Veterinary Science*, v.3, p.1314-7, 2012.

GULBAHAR, O.; OZTURK, G.; ERDEM, N. et al. Psoriasiform contact dermatitis due to propolis in a beekeeper. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, v.94, p.509-11, 2005.

HEMAISWARYA, S.; KRUTHIVENTI, A. K.; DOBLE, M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine*, v.15, p.639-52, 2008.

HOLANDA, C. A.; OLIVEIRA, A. R.; COSTA, M. C. P. et al. Qualidade dos méis produzidos por *Melipona fasciculata* Smith da região do cerrado maranhense. *Química Nova*, v.35, p.55-8, 2012.

KANEEDA, J.; NISHINA, T. Safetiness of propolis. Acute toxicity. *Honeybee Science*, v.15, p.29-33, 1994.

KLEINERT, A. M. P.; RAMALHO, M.; CORTOPASSI--LAURINO, M. et al. Abelhas sociais (Bombini, Apini,

Meliponini). In: *Bioecologia e nutrição de insetos* – Base para o manejo integrado de pragas. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 1 ed., 2009. p.373-426.

KUJUMGIEV, A.; TSVETKOVA, I.; SERKEDJIEVA, Y. et al. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology*, v.64, p.235-40, 1999.

KUROPATNICKI, A. K.; SZLISZKA, E.; KROL, W. Historical aspects of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2013, p.1-11, 2013.

KUSTIAWAN, P. M.; PHUWAPRAISIRISAN, P.; PUTHONG, S. et al. Propolis from the stingless bee *Trigona incisa* from East Kalimantan, Indonesia, induces in vitro cytotoxicity and apoptosis in cancer cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v.16, p.6581-9, 2015.

_____; PUTHONG, S.; ARUNG, E.T. et al. *In vitro* cytotoxicity of Indonesian stingless bee products against human cancer cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v.4, p.549-56, 2014.

LACERDA, R. C. C.; TIVERON, A. P.; ALENCAR, S. M. Própolis e segurança alimentar. *Segurança Alimentar e Nutricional*, v.18, p.99-106, 2011.

LEVY JÚNIOR, N. C. *Atividade antimicrobiana de méis e própolis de Apis mellifera e Meliponineae Brasileiros*. Rio Claro, 1997. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista.

LIBÉRIO, S. A.; PEREIRA, A. L. A.; ARAÚJO, M. J. A. M. et al. The potencial use of propolis as a cariostatic agent and its actions on mutans group streptococci. *Journal of Ethnopharmacology*, v.125, p.1-9, 2009.

_____; PEREIRA, A. L.; DUTRA, R. P.; REIS, A. S. et al. Antimicrobial activity against oral pathogens and immunomodulatory effects and toxicity of geopropolis produced by the stingless bee *Melipona fasciculata* Smith. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v.11, p.1-10, 2011.

LOPEZ, B. G. C.; DE LOURENÇO, C. C.; ALVES, D. A. et al. Antimicrobial and cytotoxic activity of red propolis: an

alert for its safe use. *Journal of Applied Microbiology*, v.119, p.677-87, 2015.

MACHADO, J. L. *Estudo das atividades antiinflamatória e antinociceptiva do geoprópolis de Melipona fasciculata Smith (tiúba)*. São Luís, 2008. Monografia (Graduação) – Graduação em Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão.

_____; CRUZ, L. S.; NUNES, S. B. et al. Estudo prospectivo da própolis e tecnologias correlatas sob o enfoque em documentos de patentes depositados no Brasil. *Revista GEINTEC*, v.2, p.221-35, 2012b.

_____; ASSUNÇÃO, A. K. M.; SILVA, M. C. P. da et al. Brazilian green propolis: anti-inflammatory property by an immunomodulatory activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2012, p.1-10, 2012a.

MANI, F.; DAMASCENO, H. C. R.; NOVELLI, E. L. B. et al. Propolis: effect of different concentrations, extracts and intake period on seric biochemical variables. *Journal of Ethnopharmacology*, v.105, p.95-8, 2006.

_____; DAMASCENO, H. C. R.; NOVELLI, E. L. B. et al. Biochemical determinations of propolis-treated rats: effect of different concentrations, extracts and intake period. *Biosaúde*, v.10, p.3-16, 2008.

MANRIQUE, A. J.; SOARES, A. E. E. Início de um programa de seleção de abelhas africanizadas para a melhoria na produção de própolis e seu efeito na produção de mel. *Interciencia*, v.27, p.312-6, 2002.

MANZOLLI, E. S.; SERPELONI, J. M.; GROTTO, D. et al. Protective effects of the flavonoid chrysin against methylmercury-induced genotoxicity and alterations of antioxidant status, *in vivo*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v.2015, p.1-7, 2015.

MARCUCCI, M. C.; FERRERES, F.; GARC A-VIGUERA, C. et al. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, v.74, p.105–12, 2001.

MARTINHO, M. R. *A criação de abelhas*. 2 ed. São Paulo: Globo, 1989.

MARTINS, A. C. L. *Recursos tróficos de Melipona fasciculata Smith, 1854 (Hymenoptera: Apidae: Apini: Meliponina) em uma área da baixada maranhense*. São Luís, 2008. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Conservação, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão.

_____; REGO, M. M. C.; CARREIRA, L. M. M. et al. Espectro polínico de mel de tiúba (*Melipona fasciculata* Smith, 1854, Hymenoptera, Apidae). *Acta Amazonica*, v.41, p.183-90, 2011.

MARTOS, M. V.; NAVAJAS, Y. R.; LÓPEZ, J. F. et al. Functional properties of honey, propolis and royal jelly. *Concise Reviews and Hypotheses in Food Science*, v.73, p.117-24, 2008.

MASSARO, C. F.; SIMPSON, J. B.; POWELL, D. et al. Chemical composition and antimicrobial activity of honeybee (*Apis mellifera ligustica*) propolis from subtropical eastern Australia. *The Science of Nature*, v.102, p.1-11, 2015.

MENDONÇA, I. C. G.; PORTO, I. C. C. M.; NASCIMENTO, T. G. et al. Brazilian red propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v.15, p.1-12, 2015.

MIORIN, P. L.; LEVY JUNIOR, N. C.; CUSTODIO, A. R. et al. Antibacterial activity of honey and propolis from *Apis mellifera* and *Tetragonisca angustula* against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Applied Microbiology*, v.95, p.913-20, 2003.

MISSIMA, F.; PAGLIARONE, A. C.; ORSATTI, C. L. et al. The effect of propolis on Th1/Th2 cytokine expression and production by melanoma-bearing mice submitted to stress. *Phytotheraphy Research*, v.10, p.1501-7, 2010.

MUTLU SARIGUZEL, F., BERK, E., KOC, A.N., SAV, H., DEMIR, G. Antifungal activity of propolis against yeasts isolated from blood culture: *in vitro* evaluation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v.2015, p.1-4, 2015.

NAGAI, T.; INOUE, R.; INOUE, H. et al. Preparation and antioxidant properties of water extract of propolis. *Food Chemistry*, v.80, p.29-33, 2003.

NINA, N.; LIMA, B.; FERESÍN, G. E. et al. Antibacterial and leishmanicidal activity of Bolivian propolis. *Applied Microbiology*, v.62, p.290-6, 2016.

_____; QUISPE, C.; ASPEE, F. J. et al. Antibacterial activity, antioxidant effect and chemical composition of propolis from the región del Maule, central Chile. *Molecules*, v.20, p.18144-67, 2015.

NOGUEIRA, A. M. C. *Determinação de caracteres físicos, químicos e físico-químicos de amostras de geoprópolis de Melipona fasciculata Smith (tiúba) e própolis de Scaptotrigona sp. (tubi) cultivados em municípios do cerrado maranhense*. São Luís, 2008. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão.

NOGUEIRA-FERREIRA, F. H.; AUGUSTO, S. Amplitude de nicho e similaridade no uso de recursos florais por abelhas eussociais em uma área de cerrado. *Bioscience Journal*, v.23, p.45-51, 2007.

NOLL, F. B. Behavioral phylogeny of corbiculate Apidae (Hymenoptera; Apinae), with special reference to social behavior. *Cladistics*, v.18, p.137-53, 2002.

OLIVEIRA, L. P. G. et al. Immunomodulatory / inflammatory effects of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* Smith in combination with doxorubicin on THP-1 cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.68, p.1551-1558, 2016.

ORSATTI, C. L.; MISSIMA, F.; PAGLIARONE, A. C. et al. Propolis immunomodulatory action in vivo on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice. *Phytotheraphy Research*, v.24, p.1141–6, 2010a.

_____; MISSIMA, F.; PAGLIARONE, A. C. et al. Th1/Th2 cytokines expression and production by propolis-treated mice. *Journal of Ethnopharmacology*, v.129, p.314-8, 2010b.

ORSI, R. O.; FERNANDES JR., A.; BANKOVA, V., et al. Antibacterial effects of Brazilian and Bulgarian propolis and synergistic effects with antibiotics acting on the bacterial DNA and folic acid. *Natural Product Research*, v.26, p.344-9, 2012a.

_____; FERNANDES JR., A.; BANKOVA, V. et al. The effects of Brazilian and Bulgarian propolis *in vitro* against *Salmonella* Typhi and synergism with antibiotics acting on the ribosome. *Natural Product Research*, v.26, p.430-7, 2012b.

_____; FUNARI, S. R. C.; SOARES A. M. V. C. et al. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, v.6, p.205-19, 2000.

_____; SFORCIN, J. M.; FUNARI, S. R. C. et al. Synergistic effect of propolis and antibiotics on the *Salmonella* Typhi. *Brazilian Journal of Microbiology*, v.37, p.108-12, 2006.

ORSOLIC, N.; BASIC, I. Immunomodulation by water--soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity. *Journal of Ethnopharmacology*, v.84, p.265–73, 2003.

PARK, Y. K.; ALENCAR, S. M.; SCAMPARINE, A. R. P. et al. Própolis produzida no sul do Brasil, Argentina e Uruguai: evidências fitoquímicas de sua origem vegetal. *Ciência Rural*, v.2, p.997-1003, 2002.

PATEL, S. Emerging adjuvant therapy for cancer: propolis and its constituents. *Journal of Dietary Supplements*, v.13, p.245-68, 2016.

PEREIRA, A. D. S.; SEIXAS, F. R. M. S.; NETO, F. R. D. A. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Quimica Nova*, v.25, p.321-6, 2002.

PEREIRA, A. S.; BICALHO, B.; AQUINO-NETO, F. R. Comparison of propolis from *Apis mellifera* and *Tetragonisca angustula*. *Apidologie*, v.34, p.291-8, 2003.

PIANA, G. M.; SFORCIN, J. M. *Composição odontológica para controle da placa bacteriana*. Patente: BR102015003982-4. 2015.

PINHEIRO, K. S.; RIBEIRO, D. R.; ALVES, A. V. F. et al. Modulatory activity of brazilian red propolis on chemically induced dermal carcinogenesis. *Experimental Oncology*, v.29, p.111-7, 2014.

RASHID, S.; ALI, N.; NAFEES, S. et al. Amelioration of renal carcinogenesis by bee propolis: a chemo preventive approach. *Toxicology International*, v.20, p.227-34, 2013.

RIBEIRO-JUNIOR, J. A.; FRANCHIN, M.; CAVALLINI, M. E. et al. Gastroprotective effect of geopropolis from *Melipona scutellaris* is dependent on production of nitric

oxide and prostaglandin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2015, p.1-5, 2015.

RIZZI, C. C. *Estudo in vitro da atividade antimicrobiana da própolis, clorexidina, hipoclorito de sódio e hidróxido de cálcio frente a* Enterococcus faecalis. São Luís, 2005. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão.

ROCHA, B. A.; BUENO, P. C. P.; VAZ, M. M. O. L. L. et al. Evaluation of a propolis water extract using a reliable RP-HPLC methodology and in vitro and in vivo efficacy and safety characterization. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2013, p.1-11, 2013.

RUDESCHKO, O.; MACHNIK, A.; DORFELT, H et al. A novel inhalation allergen present in the working environment of beekeepers. *Allergy*, v.59, p.332-7, 2004.

SANPA, S.; POPOVA, M.; BANKOVA, V. et al. Antibacterial compounds from propolis of *Tetragonula laeviceps* and *Tetrigona melanoleuca* (Hymenoptera: Apidae) from Thailand. *PLoS One*, v.10, n.5, 2015.

SANTIAGO, K. B.; CONTI, B. J.; CARDOSO, E. O.; GOLIM, M. A.; SFORCIN, J. M. Immunomodulatory/anti-inflammatory effects of a propolis-containin mouthwash on human monocytes. *Pathogens and Diseases*, v.74, pii: ftw081, 2016.

SANTOS, A. B. Abelhas nativas: polinizadores em declínio. *Natureza on line*, v.8, n.3, p.103-6; 2010.

SANTOS, C. G.; SANTOS, K. C.; TIRELLI, F. P. et al. Caracterização sazonal de acúmulos isolados de própolis em colônias de *Plebeia emerina* (Hymenoptera, Apidae) no sul do Brasil. *Iheringia, Série Zoologia*, v.99, p.200-3, 2009.

SANTURIO, J. M.; ALVES, S. H.; PEREIRA, D. B. et al. Pitiose: uma micose emergente. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.34, p.1-14, 2006.

SARASWATHY, M.; GONG, S. Different strategies to overcome multidrug resistance in cancer. *Biotechnology Advances*, v.31, p.1397-407, 2013.

SAWAYA, A. C. H. F.; CALADO, J. C. P.; SANTOS, L. C. et al. Composition and antioxidant activity of propolis from

three species of *Scaptotrigona* stingless bees. *Journal of Api-Product and ApiMedical Science*, v.1, p.37-42, 2009.

SAWAYA, A. C. H. F.; CUNHA, I. B. S.; MARCUCCI, M. C. et al. Elestrospray ionization mass spectrometry fingerprinting of propolis of native Brazilian stingless bees. *Apidologie*, v.38, p.93-103, 2007.

SCHNEIDEWIND, E. M.; KALA, H.; LINZER, B. et al. Knowledge of constituents of propolis. *Pharmazie*, v.30, p.803, 1975.

SELAMOGLU, Z. S.; OZDEMIR, I.; CIFTCI, O. et al. antioxidant effect of ethanolic extract of propolis in liver of L-NAME treated rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, v.24, p.227-32, 2015.

SFORCIN, J. M. Biological properties ant therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy Research*, v.30, p.894-905, 2016.

_____. Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, v.113, p.1-14, 2007.

_____; BANKOVA, V. Propolis: is there a potencial for the development of new drugs? *Journal of Ethnopharmacology*, v.133, p.253-60, 2011.

_____; FERNANDES JUNIOR, A.; LOPES, C. A. M et al. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, v.73, p.243-9, 2000.

_____; FUNARI, S. R. C.; NOVELLI, E. L. B. Serum biochemical determinations of propolis-treated rats. *The Journal of Venomous Animals and Toxins*, v.1, p.31-7, 1995.

_____; KANENO, R.; FUNARI, S. R. C. Absence of seasonal effect on the immunomodulatory action of Brazilian propolis on natural killer activity. *The Journal of Venomous Animals and Toxins*, v.8, p.19-29, 2002a.

_____; NOVELLI, E. L. B.; FUNARI, S. R. C. Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables. *The Journal of Venomous Animals and Toxins*, v.8, p.244-54, 2002b.

_____: ORSI, R. O.; BANKOVA, V. Effects of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production. *Journal of Ethnopharmacology*, v.98, p.301-5, 2005.

SHELDON JR., A. T. Antibiotic resistance: who is winning the war? Introductory remarks. *International Journal of Toxicology*, v.22, p.129-30, 2003.

SILVA, B. B.; ROSALEN, P. L.; CURY, J. A. et al. Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, v.5, p.313-6, 2008.

SILVA, E. C. C.; MUNIZ, M. P.; NUNOMURA, R. C. S. et al. Constituintes fenólicos e atividade antioxidante da geoprópolis de duas espécies de abelhas sem ferrão amazônicas. *Química Nova*, v.36, p.628-33, 2013.

SILVA, J. F. M; SOUZA, M. C.; MATTA, S. R. et al. Correlation analysis between phenolic levels of Brazilian propolis extracts and their antimicrobial and antioxidant activities. *Food Chemistry*, v.99, p.431-5, 2006.

SILVEIRA, F. A.; MELO, G. A. R.; ALMEIDA, E. A. B. *Abelhas brasileiras*: sistemática e identificação. 1 ed. Belo Horizonte: Composição e Arte, 2002.

SIMÕES, L. M. C.; GREGÓRIO, L. E.; SILVA FILHO, A. A. et al. Effect of Brazilian green propolis on the production of reactive oxygen species by stimulated neutrophils. *Journal of Ethnopharmacology*, v.94, p.59-65, 2004.

SLAA, E. J.; CHAVES, L. A. S.; MALAGODI, B. K. S. et al. Stingless bees in applied pollination: practice and perspectives. *Apidologie*, v.37, p.293-315, 2006.

SOARES, A. K. A.; CARMO, G. C.; QUENTAL, D. P. et al. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo *Mikania glomerata, Grindelia robusta, Copaifera officinalis, Myroxylon toluifera, Nasturtium officinale*, própolis e mel em voluntários saudáveis. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.16, p.447-54, 2006.

SPETHMAMM, C. N. *Medicina alternativa de A a Z*. 6 ed. São Paulo: Editora Natureza, 2003.

SUN, C.; WU, Z.; WANG, Z. et al. Effect of ethanol/water solvents on phenolic profiles and antioxidant properties of Beijing propolis extracts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2015, p.1-9, 2015.

SWAMY, M.; NORLINA, W.; AZMAN, W. et al. Restoration of glutamine synthetase activity, nitric oxide levels and

amelioration of oxidative stress by propolis in kainic acid mediated excitotoxicity. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicine*, v.11, p.458-63, 2014.

TANAKA, M.; OKAMOTO, Y.; FUKUI, T. et al. Suppression of interleukin 17 production by Brazilian propolis in mice with collagen-induced arthritis. *Inflammopharmacology*, v.20, p.19-26, 2012.

TANGVARASITTICHAI, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, v.6, p.456-80, 2015.

TAUTZ, J. O fenômeno das abelhas. Porto Alegre: Artmed, 2010.

TEIXEIRA, E. W.; MESSAGE, D.; MEIRA, R. M. S. A. et al. Indicadores da origem botânica da própolis: importância e perspectivas. *Boletim de Indústria Animal*, v.60, p.83-106, 2003.

_____; NEGRI, G.; MEIRA, R. M. S. A. et al. Plant origin of green propolis: bee behavior, plant anatomy and chemistry. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v.2, p.85-92, 2005.

TORETI, V. C.; SATO, H. H.; PASTORE, G. M. et al. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2013, p.1-13, 2013.

TORRES-GONZÁLEZ A.; LÓPEZ-RIVERA P.; DUARTE-LISCI G. et al. Analysis of volatile components from *Melipona beecheii* geopropolis from Southeast Mexico by headspace solid-phase microextraction. *Natural Product Research*, v.30, p.237-40, 2016.

TRIPLEHORN, C. A.; JOHNSON, N. F. *Estudo dos Insetos*. 7 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2011.

UMTHONG, S.; PHUWAPRAISIRISAN, P.; PUTHONG, S et al. *In vitro* antiproliferative activity of partially purified *Trigona laeviceps* propolis from Thailand on human cancer cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v.11, p.1-8, 2011.

UMTHONG, S.; PUTHONG, S.; CHANCHAO, C. *Trigona laeviceps* propolis from Thailand: antimicrobial, antiproliferative and cytotoxic activities. *The American Journal of Chinese Medicine*, v.37, p.855-65, 2009.

VELIKOVA, M.; BANKOVA, V.; MARCUCCI, M. C. et al. Chemical composition and biological activity of propolis from Brazilian meliponinae. *Zeitschrift fur Naturforschung*, v.55c, p.785-9, 2000.

VENTURIERI, G. C. *Criação de abelhas indígenas sem ferrão*. 2 ed. Belém: Embrapa Amazônia Oriental, 2008.

VIEIRA, M. I. *Criar abelhas é lucro certo*. Manual prático. 5 ed. São Paulo: Prata, 2000.

WATANABE, M. A.; AMARANTE, M. K.; CONTI, B. J. et al. Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.63, p.1378-86, 2011.

WOISKY, R. G.; SALATINO, A. Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. *Journal of Apicultural Research*, v.37, p.99-105, 1998.

XUAN, H.; LI, Z.; YAN, H. et al. Antitumor activity of Chinese propolis in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2014, p.1-11, 2014.

YANG, Y.; WEI, K.; YANG, S. et al. Co-adjuvant effects of plant polysaccharide and propolis on chickens inoculated with *Bordetella avium* inactivated vaccine. *Avian Pathology*, v.44, p.248-53, 2015.

YILDIRIM, A.; DURAN, G. G.; DURAN, N. et al. Antiviral activity of Hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Medical Science Monitor*, v.22, p.422-30, 2016.

ZHAO, L.; PU, L.; WEI, J. et al. Brazilian green propolis improves antioxidant function in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.13, p.1-9, 2016.

As abelhas são observadas pelo ser humano desde a Antiguidade. Elas atuam como agentes determinantes na polinização de muitas espécies vegetais e, desse modo, desempenham papel fundamental na preservação da diversidade de plantas floríferas e asseguram a produção mundial de alimentos. Atualmente, elas também têm importância econômica, pois são essenciais para a apicultura.

Neste livro, diversos especialistas apresentam novas investigações sobre o potencial biológico de dois importantes produtos dessa indústria: a própolis e a geoprópolis. A própolis é um material resinoso, produzido por abelhas africanizadas e por abelhas sem ferrão (meliponíneos) e apresenta inúmeras propriedades biológicas. A geoprópolis é produzida por abelhas indígenas ou sem ferrão e é ainda pouco conhecida pela comunidade geral.

O leitor acadêmico ou leigo encontrará aqui reunidas informações sobre essas abelhas e atividades biológicas, efeitos colaterais, recomendações de uso, versões comerciais disponíveis e novas estratégias terapêuticas desses produtos.

José Maurício Sforcin é graduado em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), *campus* de Botucatu. É mestre em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) e doutor em Nutrição e Produção Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Unesp, *campus* de Botucatu. É professor livre-docente do Instituto de Biociências da Unesp e responsável pelo Laboratório de Imunomodulação por Produtos Naturais (Lipna) da mesma instituição.